

Dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica en adults candidats a tractament sistèmic

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

10 de març de 2020

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Manuel Carrascosa (Servei de Dermatologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Ramón Pujol (Servei de Dermatologia del Parc de Salut Mar) i Esther Serra (Servei de Dermatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica en pacients adults candidats a tractament sistèmic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Paraules clau: dupilumab, dermatitis atòpica, biològic.

Alguns drets reservats

©2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	6
3.1. Mecanisme d'acció.....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials	8
3.5. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat.....	17
6.1. Esdeveniments adversos	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	18
6.3. Pla de gestió de riscos	19
7. Validesa interna i aplicabilitat	19
8. Àrea econòmica	21
8.1. Cost del tractament	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	22
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	25
Annex 2. Immunosupressors tòpics.....	27
Annex 3. Seguretat a les 52 setmanes	28
Bibliografia	29

1. Punts clau

- Dupilumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix al receptor de la interleuquina 4 (IL-4R α), cosa que produeix la inhibició de la senyalització de l'IL-4 i de l'IL-13 i en conseqüència de les respostes immunes tipus 2. Està indicat en el tractament de la dermatitis atòpica (DA) de moderada a greu en pacients adults que són candidats a tractament sistèmic.
- La posologia recomanada és una dosi inicial de 600 mg seguida de 300 mg cada dues setmanes, per via subcutània.
- L'eficàcia i seguretat de dupilumab s'ha avaluat en tres assaigs clínics pivots, aleatoritzats, fase 3, multicèntrics, de cegament doble, de grups paral·lels i controlats amb placebo, en què es van incloure pacients amb DA de moderada a greu que no responia adequadament al tractament tòpic (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS). En els estudis SOLO 1 i SOLO 2 dupilumab es va administrar en monoteràpia durant 16 setmanes, mentre que en l'estudi CHRONOS es va administrar combinat amb tractament tòpic durant 52 setmanes. No es disposa d'estudis enfront de cap altre tractament sistèmic utilitzat en la DA.
- La variable principal va ser una co-primària amb què es va avaluar la gravetat de la DA a la setmana 16. Amb les variables secundàries es va mesurar la gravetat a la setmana 52, la intensitat de la pruija, i els símptomes i la qualitat de vida, entre altres.
- Dupilumab va demostrar reduir la gravetat de la malaltia després de 16 i de 52 setmanes de tractament i alleujar la pruija des de la setmana dos fins la 52, comparat amb placebo. Així mateix, les diferències entre dupilumab i placebo en variables de símptomes i de qualitat de vida van ser estadísticament significatives i clínicament rellevants a favor del grup intervenció.
- Es disposa d'un assaig clínic de suport en pacients amb resposta inadequada o intolerància a CsA, o que no eren candidats a aquest fàrmac (CAFÉ). En aquest estudi, dupilumab es va administrar combinat amb tractament tòpic durant 16 setmanes i els resultats van estar en línia amb els dels estudis pivots.
- En l'estudi d'extensió SOLO-CONTINUE, l'eficàcia a les 36 setmanes va ser inferior en els grups en què dupilumab s'administrava amb un interval més llarg que l'autoritzat (cada quatre o vuit setmanes) i en el grup placebo.
- Les reaccions adverses molt freqüents i freqüents són les reaccions en el lloc d'injecció, la conjuntivitis, l'herpes oral, l'eosinofília, la cefalea, la conjuntivitis al·lèrgica, la pruija ocular i la blefaritis. En els estudis, els únics esdeveniments adversos més freqüents amb dupilumab van ser la conjuntivitis i altres trastorns oculars.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La dermatitis atòpica (DA) és una malaltia cutània inflamatòria, crònica o crònicament recurrent i no contagiosa que afecta freqüentment a pacients amb antecedents personals o familiars de malalties atòpiques (asma, rinoconjuntivitis al·lèrgica i/o al·lèrgies alimentàries).¹⁻³ Es caracteritza per la presència de prurïja, lesions eczematoses, xerosi i liquenificació. La patologia té un comportament estacional, de manera que generalment millora durant els mesos d'estiu i empitjora en les altres estacions de l'any.^{1,2} La DA debuta en la infància en la major part dels casos, però pot persistir o debutar en l'edat adulta.¹⁻³ En els països occidentals desenvolupats, la prevalença en nens és del 10-20% i en adults de l'1-3%.⁴

En la literatura científica, la DA també s'anomena èczema atòpic, neurodermitis o neurodermatitis.^{1,2} La definició d'exacerbació de la malaltia tampoc no està consensuada.^{5,6} Una publicació recent va validar dues definicions basades en l'ús de medicaments tòpics.⁷

Els criteris diagnòstics de Hanifin & Rajka són els més utilitzats universalment, encara que n'hi ha d'altres disponibles (criteris diagnòstics per a la dermatitis atòpica del UK Working Party, criteris de consens de l'American Academy of Dermatology, etc.).¹⁻³ No hi ha cap marcador de laboratori patognomònic per al diagnòstic de la DA. Els signes més típics són l'elevació dels nivells sèrics d'IgE o la detecció de sensibilització cutània mediada per l'IgE, tot i que no estan presents en tots els pacients.^{1,2} Per tant, el diagnòstic es basa principalment en aspectes clínics.

A banda dels factors genètics, hi ha altres signes fisiopatològics característics de la DA: la desviació immune cap a la via dels linfòcits T helper 2 a l'inici de la malaltia, amb el conseqüent augment de la producció d'IgE; l'increment de la producció de mediadors per part de diverses cèl·lules inflamatòries; una barrera cutània deficient; la colonització microbiològica per l'*Staphylococcus aureus* o la *Malassezia* sp., que s'acompanya d'un augment de la susceptibilitat a les infeccions cutànies; i una gran influència psicosomàtica.^{1,2}

Després d'establir el diagnòstic de la DA, s'ha de determinar la gravetat de la malaltia mitjançant l'avaluació dels signes objectius i dels símptomes subjectius. Algunes escales inclouen ambdues dimensions, com l'*Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)*, i altres només els signes objectius, com l'*Eczema Area and Severity Score (EASI)* i l'*Investigator's Global Assessment (IGA)*, o només els símptomes subjectius, com el *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* (vegeu la taula 4 per obtenir més informació sobre les escales).^{1,2}

Els punts de tall de les escales per determinar que un pacient amb DA presenta malaltia greu són SCORAD >40, EASI >21 i IGA=4. D'acord amb un estudi recent de prevalença, a Catalunya un 0,09% (IC95% 0,07-0,11) dels adults pateixen DA greu.⁴ D'altra banda, en un estudi en què es va estimar l'impacte econòmic de la DA en adults, portat a terme en la població de l'àrea de Badalona, es va observar que un 6,1% dels pacients presentaven malaltia greu.⁸

Tot i que la DA afecta principalment a la pell, es considera una malaltia sistèmica amb comorbiditats cutànies i no cutànies. Està associada amb un risc incrementat d'infeccions, de trastorns neuropsiquiàtrics, de càncer i, probablement, de malaltia cardiovascular.³ A Catalunya, les comorbiditats més freqüentment (>10%) presents en pacients amb DA greu són la hipertensió arterial (39,7%), la dislipèmia (28,9%), l'asma (27,6%), la depressió (23,9%), la rinitis al·lèrgica (19,7%), l'obesitat (19,5%), l'hàbit tabàquic (18,4%), l'ansietat (16,3%), la diabetis *mellitus* (13,2%) i les neoplàsies malignes (13,2%).⁴

2.2. Tractament de la malaltia

La teràpia de base de la DA es focalitza en tractar l'alteració de la barrera cutània mitjançant la hidratació de la pell i mesures higiènic-dietètiques. Per al control a llarg termini i per al tractament de les exacerbacions s'utilitzen immunosupressors tòpics. Els de primera elecció són els corticoides tòpics (CT), mentre que els inhibidors de la calcineurina tòpics (ICT, tacrolimus i pimecrolimus) es reserven per a zones sensibles (vegeu l'annex 2 per consultar els CT i els ICT disponibles).^{1,2}

En els casos de DA moderada-greu en què no s'aconsegueix controlar la malaltia és necessari emprar tractaments sistèmics, que s'afegeixen a la teràpia de base i als antiinflamatoris tòpics. Actualment, en aquests casos refractaris s'utilitzen immunosupressors. Les opcions disponibles són els corticoides sistèmics (CS), la ciclosporina (CsA), que a Europa té indicació en la DA greu, i altres immunosupressors que es fan servir fora de fitxa tècnica, com ara el metotrexat, l'azatioprina o el micofenolat. Els CS es reserven per al tractament de les exacerbacions de la DA durant períodes de temps limitats, ja que el seu ús a llarg termini s'associa amb reaccions adverses (hipertensió, intolerància a la glucosa, gastritis, augment de pes, disminució de la densitat òssia, supressió adrenal i labilitat emocional) i és habitual que els pacients empitjorin després de la seva discontinuació. Els altres immunosupressors sistèmics no corticoides s'utilitzen com a tractament de manteniment, però també presenten un perfil de seguretat desfavorable. D'acord amb la fitxa tècnica, la CsA es pot administrar durant un any com a màxim, tot i que algunes guies consideren un màxim de dos. Les reaccions adverses més freqüents ($\geq 1/10$) de la CsA són la hiperlipèmia, la tremolor, la cefalea, la hipertensió, l'hirsutisme i la nefrotoxicitat, entre altres menys habituals.^{1-3,9} Com a tractament de manteniment, en la DA moderada també es pot fer servir la fototeràpia amb irradiació UV, tot i que hi ha variabilitat en la resposta i no està disponible en tots els centres.¹⁻³

Durant el període del 2015 al 2016, a Catalunya el 48,9% dels pacients amb DA greu estaven tractats amb CsA, el 19,4% amb micofenolat de mofetil, el 19,2% amb metotrexat i el 8,7% amb azatioprina.⁴

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de dupilumab

Dupilumab (Dupixent®)	
Laboratori ¹⁰	Sanofi-Aventis Group
Presentacions ¹⁰	300 mg solució injectable en xeringa precarregada
Excipients de declaració obligatòria ¹⁰	Acetat de sodi trihidrat i sacarosa
Codi ATC ¹⁰	D11AH05
Procediment d'autorització ¹¹	Centralitzat
Data de comercialització ¹²	01/02/2020
Condicions de dispensació ¹³	Hospitalària sense cupó precinte
Indicacions finançades ¹²	Indicació finançada restringida a pacients amb dermatitis atòpica greu refractaris a medicació tòpica i amb experiència prèvia d'ús de ciclosporina i resposta insatisfactòria o en els que l'ús de ciclosporina no es consideri adequat per contraindicació o intolerància.
Condicions especials de finançament ¹⁴	Protocol farmacoclinic Esquema de pagament per resultats

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Dupilumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix específicament a la subunitat alfa del receptor de la interleuquina 4 (IL-4R α), cosa que produeix la inhibició de la senyalització de l'IL-4 i de l'IL-13. Mitjançant la seva unió a l'IL-4R α , l'IL-4 i l'IL-13 intervenen en respostes immunes de tipus 2, les quals estan implicades en la dermatitis atòpica, l'asma i altres malalties al·lèrgiques.^{15,16}

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA^{10,17}:

- Tractament de la dermatitis atòpica de moderada a greu en pacients adults (26.09.2017) i adolescents (≥ 12 anys) (01.08.2019) que són candidats a tractament sistèmic.
- Tractament de manteniment addicional de l'asma greu amb inflamació de tipus 2, caracteritzada per eosinofília i/o fracció exhalada d'òxid nítric (FeNO) elevada, en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) que no estan adequadament controlats amb un corticoide inhalat a dosis altes i un altre medicament per al tractament de manteniment (06.05.2019).
- Tractament addicional als corticoides intranasals dels pacients adults amb nasosinusitis crònica amb poliposi nasal greu no controlada amb corticoides sistèmics i/o cirurgia (24.10.2019).

FDA^{18,19}:

- Tractament de la dermatitis atòpica de moderada a greu en pacients ≥ 12 anys (adults: 28.03.2017; adolescents: 11.03.2019) en qui el tractament tòpic no controla adequadament la malaltia o no està recomanat. Dupilumab es pot emprar amb o sense corticoides tòpics.
- Tractament de manteniment addicional de l'asma moderada a greu en pacients ≥ 12 anys amb fenotip eosinofílic o amb asma dependent de corticoides orals (19.10.2018).
- Tractament de manteniment addicional de la nasosinusitis crònica amb poliposi nasal inadecuadament controlada (26.06.2019).

3.3. Posologia i forma d'administració

La posologia recomanada en adults amb dermatitis atòpica és una dosi inicial de 600 mg seguida de 300 mg cada dues setmanes. S'administra per via subcutània i és possible l'autoadministració.

Es pot emprar amb o sense tractament tòpic amb corticoides i inhibidors de la calcineurina. No obstant això, els inhibidors de la calcineurina tòpics es reserven per a àrees sensibles, com ara la cara, el coll, les àrees intertriginoses i els genitals.

S'ha de considerar la interrupció del tractament amb dupilumab en pacients que no han mostrat resposta després de 16 setmanes. Alguns pacients amb resposta parcial a les 16 setmanes poden millorar posteriorment amb el tractament continuat.¹⁰

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Utilització de dupilumab en poblacions especials¹⁰

Pacients d'edat avançada	No es requereix ajustar la dosi en pacients amb ≥ 65 anys
Pediatria	No hi ha dades disponibles en pacients <12 anys
Insuficiència renal	No es requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Es disposa de dades molt limitades en pacients amb insuficiència renal greu.
Insuficiència hepàtica	No hi ha dades disponibles
Embaràs i lactància	En dones embarassades cal valorar el balanç benefici-risc i en dones lactants decidir si s'interromp la lactància o el tractament.

3.5. Dades farmacocinètiques

Les concentracions en l'estat estacionari s'assoleixen 16 setmanes després de la dosi inicial de 600 mg seguida de 300 mg cada dues setmanes. El temps mitjà necessari per reduir les concentracions per sota del límit de detecció és de 10-11 setmanes després de l'última dosi en l'estat estacionari.¹⁰

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de febrer de 2020.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica en pacients adults prové de tres estudis pivot fase 3, un estudi de suport fase 3 i dos estudis d'extensió.

Estudis pivot:

- SOLO 1 (R668-AD-1334; NCT02277743) i SOLO 2 (R668-AD-1416; NCT02277769): en pacients amb resposta inadequada al tractament tòpic, en monoteràpia, respecte a placebo (PBO), de 16 setmanes de durada.^{15,16}
- CHRONOS (R668-AD-1224; NCT02260986): en pacients amb resposta inadequada al tractament tòpic, en combinació amb tractament tòpic, respecte a PBO, de 52 setmanes de durada.^{15,20}

Estudi de suport:

- CAFÉ (R668-AD-1424; NCT02755649): en pacients amb resposta inadequada al tractament tòpic i amb resposta inadequada o intolerància a la ciclosporina o no candidats a aquest fàrmac, en combinació amb tractament tòpic, respecte a PBO, de 16 setmanes de durada.^{15,21}

Estudi d'extensió:

- SOLO-CONTINUE (R668-AD-1415; NCT02395133): en els pacients dels estudis SOLO 1 i SOLO 2 que van respondre a dupilumab, respecte a PBO, de 36 setmanes de durada.^{15,22}
- OLE (R668-AD-1225; NCT01949311): en els pacients dels estudis controlats amb placebo, d'un sol braç, de 160 setmanes de durada.^{15,23}

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics inclosos

Estudi	Disseny	Població N pacients randomitzats Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudis pivots						
SOLO 1 SOLO 2	ACA (1:1:1), fase 3, multicèntrica, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO Criteris d'estratificació: gravetat (IGA 3 o 4) i regió geogràfica (Àsia Pacífic, Europa Oriental, Europa Occidental, Nord-Amèrica i Sud-Amèrica)	N SOLO 1 = 671 N SOLO 2 = 708 N CHRONOS = 740 Edat ≥ 18 anys Dermatitis atòpica crònica* d'almenys tres anys de durada	28 set (16 set de tractament + 12 set de seguiment)	Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/set (QW) (n SOLO 1 = 223; n SOLO 2 = 239) Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/2 set (Q2W) (n SOLO 1 = 224; n SOLO 2 = 233)	PBO sc (n SOLO 1 = 224; n SOLO 2 = 236)	Variables co-primàries:
CHRONOS	ACA (3:1:3), fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO Criteris d'estratificació: gravetat (IGA 3 o 4) i regió geogràfica (Àsia Pacífic, Europa Oriental, Europa Occidental, Nord-Amèrica i Sud-Amèrica)	EASI ≥ 16 IGA ≥ 3 Superfície corporal afectada ≥ 10% Escala numèrica de la pruija ≥ 3 Resposta inadequada al tractament tòpic durant els últims 6 mesos**	64 set (52 set de tractament + 12 set de seguiment)	Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/set (QW) (n = 319) Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/2 set (Q2W) (n = 106)	PBO sc (n = 315)	Pacients amb IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts a la set 16 Pacients amb EASI-75 a la set 16
				No es van permetre els CT, els ICT o els immunosupressors sistèmics, excepte com a tractament de rescat. Si persistència o empitjorament dels símptomes: administració de CT ± ICT en zones sensibles i, si no millora dels símptomes en 7 dies, immunosupressors sistèmics.		
				Administració concomitant de CT de potència mitjana ± CT de potència baixa o ICT en zones sensibles. No es van permetre els CT de potència alta o molt alta o els immunosupressors sistèmics, excepte com a tractament de rescat. Si control dels símptomes: administració d'un CT de potència baixa x7 dies i després suspensió del tractament. Si persistència o empitjorament dels símptomes: administració de CT de potència alta o molt alta i, a partir de la set 2, immunosupressors sistèmics.		

Estudi de suport						
CAFÉ	ACA (1:1:1), fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO Criteris d'estratificació: gravetat (IGA 3 o 4) i exposició prèvia a CsA (sí o no)	N = 325 Edat ≥ 18 anys Dermatitis atòpica crònica* d'almenys tres anys de durada EASI ≥ 20 IGA ≥ 3 Superfície corporal afectada ≥ 10% Escala numèrica de la pruija ≥ 3 Resposta inadequada al tractament tòpic durant els últims 6 mesos	32 set (16 set de tractament + 16 set de seguiment)	Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/set (QW) (n = 110) Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/2 set (Q2W) (n = 107)	PBO sc (n = 108)	Pacients amb EASI-75 a la set 16
Administració concomitant de CT de potència mitjana ± CT de potència baixa en zones sensibles. No es van permetre els CT de potència alta o molt alta, els ICT o els immunosupressors sistèmics, excepte com a tractament de rescat. Si control dels símptomes: augment de l'interval d'administració dels CT de potència mitjana o baixa a 48 h i després a 2 dies/set. Si persistència o empitjorament dels símptomes: administració de CT de potència alta o molt alta, ICT o immunosupressors sistèmics.						
Estudis d'extensió						
SOLO-CONTINUE	ACA (2:1:1:1), fase 3, multicèntric, CD, controlat amb PBO Criteris d'estratificació: IGA basal (0, 1 o >1) i regió geogràfica (Àsia, Europa, Japó i Nord-Amèrica)	N = 422 Pacients inclosos en els estudis SOLO 1 i SOLO 2 que van respondre a dupilumab a la set 16 (EASI-75, o IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts)	48 set (36 set de tractament + 12 set de seguiment)	Dupilumab sc 300 mg/set (QW) o 300 mg/2 set (Q2W) (n = 169) Dupilumab sc 300 mg/4 set (Q4W) (n = 86) Dupilumab sc 300 mg/8 set (Q8W) (n = 84)	PBO sc (n = 83)	Variables co-primàries: Canvi en l'EASI respecte el basal a la set 36 Pacients que van mantenir l'EASI-75 a la set 36
OLE	AC fase 3, multicèntric, obert, d'un sol braç	Pacients adults amb DA inclosos en els estudis de dupilumab aleatoritzats, CD i controlats amb placebo	160 set	Dupilumab sc	-	Incidència d'esdeveniments adversos

AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; CsA: ciclosporina; CT: corticoides tòpics; EASI: Eczema Area and Severity Index; ICT: inhibidors de la calcineurina tòpics; IGA: Investigator's Global Assessment; nd: no disponible; PBO: placebo; QD: una vegada al dia; sc: subcutani; set: setmanes;

*D'acord amb els criteris de consens de l'American Academy of Dermatology²⁴

**En els estudis SOLO 1 i SOLO 2 també es van incloure pacients en qui el tractament tòpic no es recomanava pel risc de reaccions adverses.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 4. Escales utilitzades als assaigs.^{15,16,20}

	Comentaris
Escales de gravetat	
Eczema Area and Severity Index (EASI)	Mesura la gravetat (eritema, induració/papulació/edema, excoriacions i liquenificació) i la superfície corporal afectada per la DA en quatre regions anatòmiques. Rang: 0-72. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (DA moderada >7-21; DA greu>21-50; DA molt greu>50-72). MCID: 6,6
Global Individual Signs Score (GISS)	Mesura la gravetat de la DA (eritema, infiltració/papulació, excoriacions i liquenificació). Rang: 0-12. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat. MCID no establerta
Investigator's Global Assessment (IGA)	Mesura la gravetat de la DA. Rang: 0-4. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (blanquejament total=0; blanquejament gairebé total=1; DA lleu=2; DA moderada=3; DA greu=4). MCID no establerta
Escala de pruija	
Numerical rating scale (NRS) for pruritus o escala numèrica de la pruija	Mesura la intensitat de la pruija. Rang: 0-10. Les puntuacions més altes indiquen més intensitat de la pruija. MCID no establerta. S'ha suggerit que és de 3-4.
Escales de símptomes i de qualitat de vida	
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	Mesura la qualitat de vida relacionada amb la salut en les malalties de la pell. Rang: 0-30. Les puntuacions més altes indiquen menys qualitat de vida. MCID: 4
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Mesura els símptomes d'ansietat i depressió informats pel pacient. Hi ha una subescala d'ansietat (HADS-A) i una altra de depressió (HADS-D) Rang:0-42 (subescales: 0-21). Les puntuacions més altes indiquen una càrrega més gran de símptomes d'ansietat i/o depressió (pacients amb ansietat o depressió > 8) MCID no establerta
Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)	Mesura els símptomes informats pel pacient, incloent-hi l'efecte en el son, i valora la seva freqüència. Rang: 0-28. Les puntuacions més altes indiquen més simptomatologia. MCID: 4
Escala de gravetat i de símptomes	
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)	Mesura la gravetat de la malaltia informada per l'investigador (eritema, edema/papulació, excoriacions, liquenificació, exsudat/crostes i sequedat), la superfície corporal afectada i els símptomes informats pel pacient (pruija i trastorns del son). Rang: 0-103. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (DA moderada >14; DA greu >40) . MCID: 8,7

DA: dermatitis atòpica; MCID: mínima diferència clínicament rellevant (de l'anglès, *minimal clinically important difference*)

Les dues variables co-primàries dels estudis pivots són la proporció de pacients amb un IGA de 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts respecte al basal, y la proporció de pacients amb EASI-75, ambdues mesurades a la setmana 16. Un pacient assoleix un EASI-75 quan la seva puntuació en aquesta escala disminueix almenys un 75% en un període de temps determinat.

Les variables secundàries clau dels estudis pivots són la proporció de pacients amb una reducció ≥ 4 i ≥ 3 en el valor màxim de la escala numèrica de la pruija respecte al basal i el percentatge de canvi en el valor màxim de la escala numèrica de la pruija, mesurades en diferents temps al llarg dels estudis. En l'estudi CHRONOS també es van considerar variables secundàries clau la proporció de pacients amb EASI-75 y la proporció de pacients amb IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts, mesurades a la setmana 52.

Característiques dels pacients inclosos

Els criteris d'inclusió dels estudis s'especifiquen en la taula 3. Els criteris d'exclusió comuns van ser la infecció activa crònica o aguda (incloent HIV, hepatitis B i C), els antecedents d'immunosupressió, les comorbiditats cutànies, la història de malalties neoplàsiques i les infeccions endoparasitàries actives.

En general, les característiques basals demogràfiques i de la malaltia estaven ben balancejades entre els grups dins de cada assaig.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos

	SOLO 1	SOLO 2	CHRONOS	CAFÉ
Edat (anys), mediana	39	35	35	38
Homes, %	58	58	60	61
Durada de la DA (anys), mediana	27	25	26	30
Superfície corporal afectada (%), mediana	55	51	55,2	54,6
EASI, mediana (IQR)	30,7 (21,5 a 43,8)	29,4 (21,0 a 41,8)	29,5 (21,6 a 41,6)	31,5 (24,2 a 40,7)
IGA = 4, % de pacients	48	48	47	47
Escala numèrica de la pruija, mediana del valor màxim	7,7	7,8	7,5	6,7
DLQI, mediana	14	15	14	13
SCORAD, mediana (IQR)	66,0 (56,2 a 77,6)	68,0 (57,3 a 78,5)	65,4 (55,2 a 79,8)	66,8 (55,4 a 76,6)
Tractament amb CsA previ per a la DA, % de pacients	28,8	33,1	25,7-28	64,6

CsA: ciclosporina; DA: dermatitis atòpica; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; IQR: rang interquartil.

Resultats

Es mostren els resultats obtinguts amb PBO i la dosi autoritzada de dupilumab (600 mg seguit de 300 mg/2 setmanes, Q2W). Els pacients que van rebre tractament de rescat van ser considerats com a no responsius.

En la taula 6 es reflecteixen els resultats de les variables co-primàries i de les secundàries clau més rellevants dels estudis pivots, ordenades jeràrquicament. En la taula 7 es recullen els resultats d'altres variables secundàries de gravetat, de símptomes i de qualitat de vida.

Taula 6. Resultats dels estudis pivots en les variables co-primàries i secundàries clau

	SOLO 1	SOLO 2	CHRONOS
VARIABLES CO-PRIMÀRIES			
Pacients amb IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts a la set 16			
PBO, % (n)	10,3 (23)	8,5 (20)	12,4 (39)
Dupilumab, % (n)	37,9 (85)	36,1 (84)	38,7 (41)
Diferència (IC 95%)	27,7 (20,2 a 35,2)*	27,6 (20,5 a 34,7)*	26,3 (16,3 a 36,3)*
Pacients amb EASI-75 a la set 16			
PBO, % (n)	14,7 (33)	11,9 (28)	23,2 (73)
Dupilumab, % (n)	51,3 (115)	44,2 (103)	68,9 (73)
Diferència (IC 95%)	36,6 (28,6 a 44,6)*	32,3 (24,8 a 39,9)*	45,7 (35,7 a 55,7)*
VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU en ordre jeràrquic			
Pacients amb una reducció ≥ 4 en la escala numèrica de la pruija a la set 16			
PBO, % (n/N1)	12,3 (26/212)	9,5 (21/221)	19,7 (59/299)
Dupilumab, % (n/N1)	40,8 (87/213)	36,0 (81/225)	58,8 (60/102)
Diferència (IC 95%)	28,5 (nd)*	26,5 (nd)*	39,1 (28,5 a 49,7)*
Pacients amb una reducció ≥ 3 en la escala numèrica de la pruija a la set 16			
PBO, % (n/N2)	17,2 (38/221)	12,8 (29/226)	27,8 (85/306)
Dupilumab, % (n/N2)	46,8 (103/220)	50,6 (117/231)	65,7 (69/105)
Diferència (IC 95%)	29,6 (nd)*	37,8 (nd)*	37,9 (27,6 a 48,3)*
Pacients amb IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts a la set 52			
PBO, % (n)	-	-	12,4 (39)
Dupilumab, % (n)	-	-	34,9 (37)
Diferència (IC 95%)	-	-	22,5 (12,8 a 32,3)*
Pacients amb EASI-75 a la set 52			
PBO, % (n)	-	-	21,9 (69)
Dupilumab, % (n)	-	-	62,3 (66)
Diferència (IC 95%)	-	-	40,4 (30,1 a 50,7)*
Canvi en la escala numèrica de la pruija a la set 16 respecte al basal (%)			
PBO, LSM (DE)	-26,8 (28,4)	-18,1 (27,7)	-28,6 (2,0)
Dupilumab, LSM (DE)	-51,1 (28,8)	-47,2 (58,5)	-56,2 (3,4)
Diferència	24,3*	29,1*	27,6*
Pacients amb una reducció ≥ 4 en la escala numèrica de la pruija a la set 52			
PBO, % (n/N1)	-	-	13,4 (40/299)
Dupilumab, % (n/N1)	-	-	48,0 (49/102)
Diferència (IC 95%)	-	-	34,7 (24,2 a 45,1)*
Pacients amb una reducció ≥ 4 en la escala numèrica de la pruija a la set 2			
PBO, % (n/N1)	3 (7/212)	1 (2/221)	8 (24/299)
Dupilumab, % (n/N1)	9 (20/213)	11 (24/225)	18 (18/102)
Diferència (IC 95%)	6 (nd) [§]	10 (nd) [#]	10 (1,6 a 17,6) [§]

DE: desviació estàndard; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; LSM: mitjana de mínims quadrats (de l'anglès, least squares mean); N1: Pacients amb escala numèrica de la pruija basal ≥ 4 ; N2: Pacients amb escala numèrica de la pruija basal ≥ 3 ; nd: no disponible; PBO: placebo; set: setmana.

* $p < 0,0001$; # $p < 0,001$; § $p < 0,05$

Taula 7. Resultats dels estudis pivots en altres variables secundàries

	SOLO 1	SOLO 2	CHRONOS	
	Set 16	Set 16	Set 16	Set 52
Pacients amb EASI-50^a				
PBO, % (n)	25 (55)	22 (52)	37 (118)	30 (79)
Dupilumab, % (n)	69 (154)	65 (152)	85 (85)	79 (70)
Diferència (IC 95%)	44 (nd)*	43 (nd)*	43 (33,5 a 52,0)*	49 (38,6 a 58,9)*
Pacients amb EASI-90^a				
PBO, % (n)	8 (17)	7 (17)	11 (35)	16 (41)
Dupilumab, % (n)	36 (80)	30 (70)	40 (42)	51 (45)
Diferència (IC 95%)	28 (nd)*	23 (nd)*	29 (18,6 a 38,5)*	35 (23,8 a 46,3)*
Canvi en el GISS respecte al basal (%)				
PBO, LSM (DE)	-26,4 (3,3)	-17,9 (2,5)	-28,2 (1,6)	-29,2 (2,0)
Dupilumab, LSM (DE)	-53,4 (2,4)	-45,6 (2,1)	-53,1 (2,7)	-58,3 (3,3)
Diferència	27,0 [#]	27,7 [#]	24,9*	5,2*
Canvi en el DLQI respecte al basal (puntuació)				
PBO, LSM (DE)	-5,3 (0,5)	-3,6 (0,5)	-5,3 (0,31)	-5,6 (0,36)
Dupilumab, LSM (DE)	-9,3 (0,4)	-9,3 (0,4)	-9,7 (0,51)	-10,9 (0,59)
Diferència	4,0 [#]	5,7 [#]	4,4*	5,3*
Canvi en l'HADS respecte al basal (puntuació)				
PBO, LSM (DE)	-3,0 (0,7)	-0,8 (0,4)	-3,6 (0,34)	-3,4 (0,40)
Dupilumab, LSM (DE)	-5,2 (0,5)	-5,1 (0,4)	-4,9 (0,56)	-5,3 (0,65)
Diferència	2,2 [#]	4,3 [#]	1,3 [¥]	1,9 [§]
Canvi en el POEM respecte al basal (puntuació)				
PBO, LSM (DE)	-5,1 (0,7)	-3,3 (0,6)	-4,7 (0,38)	-5,3 (0,46)
Dupilumab, LSM (DE)	-11,6 (0,5)	-10,2 (0,5)	-12,4 (0,63)	-13,7 (0,75)
Diferència	6,5 [#]	6,9 [#]	7,7*	8,4*
Canvi en l'SCORAD respecte al basal (%)				
PBO, LSM (DE)	-29,0 (3,2)	-19,7 (2,5)	-31,8 (1,6)	-34,1 (1,9)
Dupilumab, LSM (DE)	-57,7 (2,1)	-51,1 (2,0)	-62,1 (2,6)	-66,2 (3,1)
Diferència	28,7 [#]	31,4 [#]	30,3*	32,1*

DE: desviació estàndard; DLQI: Dermatology Life Quality Index; GISS: Global Individual Signs Score; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; LSM: mitjana de mínims quadrats (de l'anglès, *least squares mean*); POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PBO: placebo; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis.

^aEn l'estudi CHRONOS l'anàlisi d'aquesta variable va ser *post-hoc*.

*p<0,0001; #p<0,001; §p<0,05; ¥no significatiu

En els estudis SOLO 1 i SOLO 2, van requerir tractament de rescat un 15-23% dels pacients que van rebre dupilumab, comparat amb un 51-52% en el grup PBO. Per la seva banda, en l'estudi CHRONOS un 16%-17% dels pacients dels grup dupilumab i un 52% del grup PBO van necessitar tractament de rescat, respectivament. En tots els casos, el tractament més utilitzat van ser els CT.^{15,16,20}

Es va realitzar una anàlisi pre-especificada de les dades agregades del SOLO 1 i del SOLO 2, els resultats de la qual estan en línia amb els dels estudis per separat.¹⁵

En el subgrup de pacients dels estudis SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS amb resposta inadequada o intolerància a la ciclosporina o no candidats a aquest fàrmac, els resultats van ser consistents amb els de la població total.¹⁵ Els resultats de l'estudi CAFÉ, en què tots els pacients inclosos es trobaven en aquesta situació, es mostren en la taula 8.

Taula 8. Resultats de l'estudi CAFÉ

	PBO	Dupilumab	Diferència
VARIABLE PRINCIPAL			
Pacients amb EASI-75 a la set 16 % (n)	29,6 (32)	62,6 (67)	33*
VARIABLES SECUNDÀRIES en ordre jeràrquic			
Canvi en la escala numèrica de la pruija a la set 16 respecte al basal (%) LSM (DE)	-25,4 (3,4)	-53,9 (3,1)	28,5*
Canvi en l'SCORAD respecte al basal (%) LSM (DE)	-29,5 (2,6)	-62,4 (2,5)	32,9*
Pacients amb una reducció ≥ 4 en la escala numèrica de la pruija a la set 16 % (n/N1)	14,3 (13/91)	45,7 (43/94)	31,4*
Pacients amb IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts a la set 16 % (n)	13,9 (15)	40,2 (43)	26,3*
Canvi en el DLQI respecte al basal (puntuació) LSM (DE)	-4,5 (0,5)	-9,5 (0,5)	5*
Canvi en el POEM respecte al basal (puntuació) LSM (DE)	-4,3 (0,6)	-11,9 (0,6)	7,6*
Canvi en l'HADS respecte al basal (puntuació) LSM (DE)	-2,3 (0,6)	-6,1 (0,5)	3,8*

DE: desviació estàndard; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; GISS: Global Individual Signs Score; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator's Global Assessment; LSM: mitjana de mínims quadrats (de l'anglès, *least squares mean*); N1: Pacients amb escala numèrica de la pruija basal ≥ 4; NS: no significatiu; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PBO: placebo; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis.

*p<0,0001

En la taula 9 es reflecteixen els resultats de tots els grups de l'estudi SOLO-CONTINUE en les variables co-primàries.

Taula 9. Resultats de l'estudi SOLO-CONTINUE en les variables co-primàries

	PBO	Dupilumab Q8W	Dupilumab Q4W	Dupilumab Q2W o QW
VARIABLES CO-PRIMÀRIES				
Canvi en l'EASI respecte el basal a la set 36 (%)				
LSM (DE)	-21,67 (3,13)	-6,84 (2,43)	-3,84 (2,28)	-0,06 (1,74)
Diferència amb PBO, p		<0,001	<0,001	<0,001
Pacients que van mantenir l'EASI-75 a la set 36				
% (n/N3)	30,4 (24/79)	54,9 (45/82)	58,3 (49/84)	71,6 (116/162)
Diferència amb PBO, p		0,004	<0,001	<0,001

DE: desviació estàndard; LSM: mitjana de mínims quadrats (de l'anglès, *least squares mean*); N3: pacients amb EASI-75 basal; PBO: placebo; Q2/4/8W: cada dues/quatre/vuit setmanes; QW: cada setmana

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Un total de 2.526 pacients amb DA han estat exposats a dupilumab durant quatre setmanes o més, dels quals 739 han rebut el medicament durant almenys un any. En general, la freqüència d'esdeveniments adversos (EA) va ser similar amb dupilumab que amb PBO, amb un 70% dels pacients amb almenys un EA a les 16 setmanes. No es van observar diferències en el perfil d'EA entre dupilumab en monoteràpia i en combinació amb CT.¹⁵ Els resultats de seguretat de l'estudi CHRONOS a les 52 setmanes es poden consultar en l'annex 3.

Les reaccions adverses (RA) de dupilumab en el tractament de la DA descrites a la fitxa tècnica són, com a molt freqüents ($\geq 1/10$), les reaccions en el lloc d'injecció; i com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), la conjuntivitis, l'herpes oral, l'eosinofília, la cefalea, la conjuntivitis al·lèrgica, la pruija ocular i la blefaritis.¹⁰

Esdeveniments adversos d'interès

La incidència de conjuntivitis i d'altres trastorns oculars va ser més gran amb dupilumab, en monoteràpia o combinat amb CT, que amb PBO. Un 80-90% dels casos van ser de gravetat lleu a moderada i van respondre al tractament tòpic, però un 10-20% no es van resoldre. Es desconeix l'etiologia d'aquests casos i tampoc no se sap l'efecte de la conjuntivitis crònica a llarg termini. Dupilumab s'ha estudiat també en pacients amb asma o poliposi nasal. En aquests estudis no es va observar una diferència tan gran en la incidència de conjuntivitis entre el grup de tractament i el control, cosa que indica que la DA podria ser un factor de risc per aquest esdeveniment.¹⁵

Per contra, la incidència d'infeccions oportunistes va ser més gran amb PBO que amb dupilumab, amb l'excepció de les causades per herpesvirus, les quals no es van associar amb el tractament sinó amb la DA.¹⁵

Respecte a la immunogenicitat, aproximadament el 5% dels pacients que van rebre dupilumab 300 mg Q2W durant 52 setmanes van presentar anticossos anti-fàrmac (AAF), el 2% AAF persistents i el 2% anticossos neutralitzants. En els pacients que van rebre PBO Q2W durant 52 setmanes aquestes taxes van ser del 4%, 2% i 1%, respectivament.¹⁰

Menys del 0,6% dels pacients va presentar títols elevats d'AAF relacionats amb una reducció de

l'exposició i de l'eficàcia. A més a més, un pacient va presentar la malaltia del sèrum i un altre una reacció tipus malaltia del sèrum que es van associar en ambdós casos a títols elevats d'AAF.¹⁰

Esdeveniments adversos greus

En els estudis SOLO 1, SOLO 2 i en un estudi de fase 2b (R668-AD-1021), la proporció de pacients amb EA greus a les 16 setmanes va ser de 8,3% en el grup PBO i de 3,8% en el grup dupilumab Q2W. Per la seva banda, en l'estudi CHRONOS la proporció de pacients amb EA greus a les 52 setmanes va ser del 3,5% en el grup PBO + CT i del 3,6% en els grups dupilumab Q2W + CT.¹⁵

Morts

A data 31 de maig de 2017, en els estudis de dupilumab en DA hi havia hagut sis morts, cap de les quals es va relacionar amb el medicament.¹⁵

Discontinuacions per esdeveniments adversos

En els estudis SOLO 1, SOLO 2 i R668-AD-1021 (fase 2b) la proporció de pacients que van discontinuar el tractament per EA va ser de 1,9% tant en el grup PBO i com en el grup dupilumab Q2W. Per la seva banda, en l'estudi CHRONOS, la proporció de pacients que van discontinuar el tractament per EA va ser de 7,6% en el grup PBO + CT i de 1,8% en el grup dupilumab Q2W + CT.¹⁵

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

Hipersensibilitat a dupilumab o a algun dels excipients.¹⁰

Precaucions en pacients amb DA i interaccions:¹⁰

- No s'han de discontinuar bruscament els corticoides després de l'inici del tractament amb dupilumab. Les reduccions de dosis, si escauen, han de ser graduals i s'han de fer sota supervisió mèdica.
- Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat sistèmica, s'ha de suspendre immediatament l'administració de dupilumab i iniciar un tractament adequat.
- Abans d'iniciar dupilumab, s'han de tractar les infeccions helmíntiques prèvies. Si un pacient s'infecta durant el tractament amb dupilumab i no respon al tractament antihelmíntic, s'ha de suspendre dupilumab fins que es resolgui la infecció.
- Els pacients tractats amb dupilumab que pateixin conjuntivitis que no respon al tractament estàndard, s'han de sotmetre a un examen oftalmològic.
- Els pacients amb DA i asma no han de ajustar o discontinuar el tractament de l'asma sense consultar amb el seu metge. D'altra banda, si aquest pacients discontinuen dupilumab s'has de monitorar estretament.

- Els pacients tractats amb dupilumab poden rebre simultàniament vacunes inactivades o mortes. Tanmateix, no hi ha dades de l'ús simultani amb vacunes vives o vives atenuades.
- No s'han observat efectes clínicament rellevants de dupilumab sobre l'activitat del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 10. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos²⁵

Riscos identificats	Hipersensibilitat sistèmica
Riscos potencials	Cap
Informació pendent	Ús en dones embarassades i lactants Esdeveniments relacionats amb la conjuntivitis en pacients amb DA Seguretat a llarg termini

DA: dermatitis atòpica

Es recomana consultar l'[EPAR](#) per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més del problemes de seguretat, el pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i seguretat de dupilumab en el tractament de la DA s'ha avaluat en tres assaigs pivots (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS) i un estudi de suport (CAFÉ). Els quatre assaigs clínics eren aleatoritzats, fase 3, multicèntrics, de cegament doble, de grups paral·lels i controlats amb PBO, i es consideren de bona qualitat i amb risc baix de biaix.

Els grups van ser comparables entre sí a l'inici i al final de cada estudi. L'anàlisi dels resultats de les variables d'eficàcia es va realitzar per intenció de tractar (ITT) en els 4 estudis de superioritat enfront de PBO.

Els estudis SOLO 1 i SOLO 2 tenen una durada de 16 setmanes, la qual cosa es considera insuficient per una patologia crònica o crònicament recurrent. La durada de l'estudi CHRONOS (52 setmanes) es considera un temps suficient per establir el valor del medicament en primera instància, ja que pot reflectir el perfil recurrent de la malaltia i el seu comportament estacional; no obstant això, s'ha de tenir en compte que dupilumab és l'únic fàrmac autoritzat amb el seu mecanisme d'acció. Actualment està en marxa un estudi d'extensió fase 3, multicèntric i obert que avalua la seguretat a llarg termini de dupilumab en el tractament de la DA (OLE, R668-AS-1225, NCT01949311).^{15,23} Fins a la data de tancament de l'informe, només s'havia publicat una anàlisi portada a terme en pacients adults que van rebre dupilumab 300 mg/setmana, quan la posologia autoritzada en DA és 300 mg/2 setmanes.²⁶

El comparador en tots els estudis va ser PBO. El CHMP va recomanar l'ús d'un comparador actiu d'administració sistèmica, com la CsA, en la primera assessoria científica que el laboratori els va sol·licitar. Tanmateix, finalment dupilumab no es va comparar amb un control actiu perquè suposava una mida de la mostra més gran i complicava el disseny i el cegament.¹⁵ Conseqüentment, no es disposa de dades comparatives entre dupilumab i altres teràpies sistèmiques per a la DA, cosa que dificulta establir el seu lloc en terapèutica en relació a aquestes.

No totes les escales utilitzades en els assaigs clínics per mesurar la gravetat, la pruija, els símptomes i la qualitat de vida s'utilitzen habitualment a la pràctica clínica. No obstant això, el CHMP considera que les variables co-primàries dels estudis pivots són adequades per avaluar

l'efecte de dupilumab en la DA.

Els pacients amb DA en qui s'ha avaluat dupilumab presentaven característiques similars en tots els estudis, exceptuant la proporció de pacients tractats prèviament amb CsA en l'estudi CAFÉ. Es van incloure adults joves amb resposta inadequada al tractament tòpic que havien debutat durant la infància, amb la meitat de la superfície corporal afectada, com a mediana. Els pacients presentaven un nivell elevat de pruija i malaltia greu, segons el valor de l'EASI. Es tracta de pacients en qui estaria indicat el tractament sistèmic i, per tant, es considera una població representativa dels candidats a rebre dupilumab.

En els assaigs SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS, que van incloure pacients amb DA moderada-greu que no responia adequadament al tractament tòpic, dupilumab ha demostrat reduir la gravetat de la malaltia després de 16 i de 52 setmanes de tractament i alleujar la pruija des de la setmana dos fins la 52, comparat amb PBO. Així mateix, les diferències entre dupilumab i PBO en variables de símptomes informats pel pacient i de qualitat de vida van ser estadísticament significatives i clínicament rellevants, en els casos en què es coneix la MCID, a favor del grup intervenció. Com a excepció, en l'estudi CHRONOS la diferència en la puntuació de l'HADS respecte al basal no va ser estadísticament significativa a la setmana 16, però sí a la setmana 52. D'altra banda, la proporció de pacients que van requerir tractament de rescat va ser inferior amb dupilumab que amb PBO.

L'assaig CAFÉ va incloure pacients que a més presentaven resposta inadequada o intolerància a CsA, o que no són candidats a aquest fàrmac. Dupilumab també va mostrar ser eficaç en la reducció de la gravetat, l'alleujament de la pruija i la millora dels símptomes i de la qualitat de vida en aquest grup de pacients.

L'estudi d'extensió SOLO-CONTINUE inclou grups en què dupilumab s'administra menys freqüentment que amb la posologia autoritzada. Els pacients que van continuar amb la mateixa posologia de dupilumab que en els estudis SOLO 1 i SOLO 2 (300 mg/setmana o 300 mg/2 setmanes) van mantenir la resposta, mentre que en els altres grups (300 mg/4 setmanes, 300 mg/8 setmanes i PBO) l'eficàcia va disminuir de forma proporcional a la dosi i amb la retirada del tractament.²²

Els assaigs SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS i CAFÉ es van dissenyar amb dos braços de tractament actiu. Després de la dosi inicial, en un braç dupilumab es va administrar cada setmana (QW) i en l'altre cada dues (Q2W). Globalment, els resultats d'eficàcia i seguretat amb les dues posologies van ser similars, tot i que cap estudi tenia potència suficient per comparar-les. Finalment, es va autoritzar la posologia quinzenal perquè amb la setmanal no es va observar cap benefici addicional.

Dupilumab ha mostrat ser eficaç tant combinat amb CT de potència mitjana o baixa com en monoteràpia. El fet que en el CHRONOS i en el CAFÉ es permetés l'ús concomitant de tractaments tòpics explica que, comparat amb el SOLO 1 i el SOLO 2, la magnitud de l'eficàcia sigui més gran en algunes variables. Això no es tradueix en majors diferències entre el grup control i els grups intervenció, ja que l'efecte del tractament tòpic és additiu en tots els braços. D'altra banda, fins i tot quan dupilumab s'administrava en monoteràpia, una proporció no menyspreable dels pacients dels grups PBO van mostrar resposta (10-30% en les variables co-primàries). Aquest efecte podria ser degut a que els pacients són més adherents al tractament tòpic en el context d'un assaig clínic que en la vida real.²⁷

En els estudis pivots, la grandària de la mostra es va calcular per detectar diferències del 29% en la variable co-primària IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts i del 43% en la variable co-primària

EASI-75, d'acord amb els resultats d'un estudi fase II. Tanmateix, en els assaigs les diferències van ser inferiors, excepte en l'EASI-75 a les 52 setmanes en el CHRONOS. A més a més, no es disposa de les diferències absolutes de les escales EASI o SCORAD entre dupilumab i PBO, cosa que dificulta extreure conclusions sobre la rellevància clínica dels resultats dels estudis. No obstant això, es considera que els estudis de dupilumab en DA mostren que el medicament produeix un benefici notable en aquests pacients.

Respecte al perfil de seguretat, en general es valora com a favorable. Destaca el risc de conjuntivitis i altres trastorns oculars, que en els estudis van ser els únics esdeveniments més freqüents amb dupilumab que amb el PBO.

Es disposa de dues meta-anàlisis que confirmen els resultats de seguretat observats en els assaigs. Ambdues inclouen el SOLO 1, el SOLO 2 i el CHRONOS, a més d'altres estudis fase 1 i 2. Els resultats mostren que dupilumab, comparat amb PBO, es relaciona amb un risc més baix d'infeccions cutànies, d'eczema herpètic i d'exacerbació de la DA, i amb un risc més alt de reaccions en el lloc d'injecció i de conjuntivitis. Tanmateix, no es va trobar cap associació significativa entre dupilumab i el risc d'infecció per herpesvirus, el risc d'infecció en altres localitzacions diferents de la pell i el risc d'infecció global.^{28,29}

A banda del dupilumab, l'única teràpia sistèmica disponible a Europa amb indicació en la DA greu és la CsA. Cal destacar que les opcions farmacològiques disponibles actualment per a pacients amb DA greu que no responen adequadament al tractament tòpic són escasses i presenten un perfil de seguretat desfavorable.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 11 es presenten els costos del tractament amb els medicaments autoritzats en el tractament sistèmic de la DA. No s'han inclòs els costos del tractament tòpic (hidratants i immunosupressors).

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 11. Cost dels medicaments autoritzats en el tractament sistèmic de la DA

	Dupilumab	Ciclosporina
Presentacions	300 mg solució injectable en xeringa precarregada	25, 50 i 100 mg càpsules 100 mg/ml solució oral
Preu envàs / Preu unitari	2 xeringes: 1.165,50 € [†]	25 mg, 30 càpsules: 13,11 € [†] 50 mg, 30 càpsules: 26,23 € [†] 100 mg, 30 càpsules: 52,45 € [†] Solució oral 100 mg/ml, 50 ml: 87,42 € [†]
Posologia	600 mg seguit de 300 mg/2 set sc	2,5-5 mg/kg/24 h bid 77 kg [§] : 200-375 mg/24 h bid
Cost dia	-	3,50-6,56 €
Cost tractament anual	Primer any (28 xeringues): 16.317,02 €	1.277,50-2.394,40 €
	Segon any i següents (26 xeringues): 15.151,52 €	
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)[‡]	Referència	+13.923-15.040 € [‡]

Bid: cada 12 hores

^{*}(PVL notificat +IVA) – deducció facturació RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2020.

[†]PVP + IVA en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2020.

[§]El pes mitjà dels pacients inclosos als estudis SOLO 1 i SOLO 2 va ser de 77 kg. S'ha arrodonit la dosi calculada per ajustar-la a les presentacions disponibles de ciclosporina en càpsula.

^{*}Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

[‡]Es compara amb el cost de dupilumab durant el primer any perquè la CsA en DA està indicada durant un any com a màxim.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

A la taula 12 es presenta l'estimació del nombre de pacients candidats a dupilumab per al tractament de la DA a Catalunya d'acord amb la indicació finançada, la qual es restringeix a pacients amb DA greu (EASI \geq 21, Physician's Global Assessment [PGA] \geq 3 i superfície corporal afectada \geq 10%) refractaris a medicació tòpica i amb experiència prèvia d'ús de ciclosporina i resposta insatisfactòria, o en els que l'ús de ciclosporina no es consideri adequat per contraindicació o intolerància.¹²

Taula 12. Estimació del nombre de pacients candidats a dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica a Catalunya

Població adulta Catalunya 2019 ³⁰		6.159.302
Prevalença de la DA greu a Catalunya ⁴	0,09%	5.543
Proporció de pacients no controlats amb CsA ³¹	43,8%	2.428
Proporció de pacients en qui la CsA està contraindicada ³²	10,1%	560
Pacients candidats a dupilumab		2.988

CsA: ciclosporina; DA: dermatitis atòpica

Per a l'estimació de l'impacte pressupostari des de la perspectiva del CatSalut en un horitzó temporal de tres anys s'han tingut en compte les consideracions i assumpcions següents:

- Només s'inclouen els costos dels medicaments per al tractament sistèmic.

- El cost dels medicaments de l'escenari actual és nul perquè els pacients amb DA en qui està finançat dupilumab no disposen d'alternatives de tractament autoritzades.
- Les condicions de finançament de dupilumab per al Sistema Nacional de Salut (SNS) a Espanya estableixen que:¹²
 - Es considera que un pacient ha respost al tractament amb dupilumab si a les 16 setmanes assoleix els resultats següents (ambdós) i aquests es mantenen a les mesures a les 24 i 52 setmanes:
 - Un EASI-50 (reducció en la puntuació de l'EASI $\geq 50\%$) i
 - Una reducció ≥ 2 en el PGA en comparació amb la puntuació inicial basal.
 - S'ha de discontinuar el tractament amb dupilumab en cas de:
 - Manca de resposta després de 16 setmanes de tractament.
 - A partir de la setmana 24, pèrdua de la resposta.
 - L'accés a dupilumab es realitzi per mitjà d'un esquema de pagament per resultats. Les clàusules d'aquest esquema són confidencials i per tant no s'han tingut en compte per a l'estimació de l'impacte.
- Les condicions de finançament i el preu es mantindran durant l'horitzó temporal de l'anàlisi.
- Cada pacient s'administra 28 xeringues (14 envasos) durant el primer any, i 26 xeringues (13 envasos) durant els següents.
- Escenari 1: En línia amb els resultats de l'estudi CAFE en la variable de pacients amb IGA 0 o 1 i una reducció ≥ 2 punts a la setmana 16, el 40,2% dels pacients tindran resposta a la setmana 17 (16 setmanes després de l'inici).^{15,21}
- Escenari 2: En línia amb els resultats de l'estudi CAFE en la variable de pacients amb EASI-50 a la setmana 16, el 85,0% dels pacients tindran resposta a la setmana 17 (16 setmanes després de l'inici).^{15,21}
- Els pacients responsius a la setmana 17 (16 setmanes després de l'inici) mantindran la resposta.

Taula 13. Estimació de l'impacte pressupostari de dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica a Catalunya

	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients candidats a dupilumab	2988	2988	2988
Quota de mercat	10%	25%	50%
Pacients tractats amb dupilumab	299	747	1494
Pacients que inicien tractament amb dupilumab	299	448	747
Cost set. 1-17 (5 envasos)	1.741.259,21 €	2.611.888,82 €	4.353.148,03 €
Escenari 1: el 40,2% dels pacients tindran resposta a la set. 17 (16 set. després de l'inici)^{15,21}			
Responsius a la set. 17 (16 set. després de l'inici)	120	180	300
Cost set. 18-52 (9 envasos)	1.259.975,17 €	1.889.962,75 €	3.149.937,91 €
Cost set. 53-104 (13 envasos)	-	1.819.964,13 €	2.729.946,19 €
Cost set. 105-156 (13 envasos)	-	-	1.819.964,13 €
Impacte pressupostari	3.001.234,38 €	6.321.815,69 €	12.052.996,26 €
Escenari 2: el 85% dels pacients tindran resposta a la set. 17 (16 set. després de l'inici)^{15,21}			
Responsius a la set. 17 (16 set. després de l'inici)	254	381	635
Cost set. 18-52 (9 envasos)	2.664.126,59 €	3.996.189,89 €	6.660.316,48 €
Cost set. 53-104 (13 envasos)	-	3.848.182,86 €	5.772.274,28 €
Cost set. 105-156 (13 envasos)	-	-	3.848.182,86 €
Impacte pressupostari	4.405.385,80 €	10.456.261,56 €	20.633.921,65 €

Set: setmana

El criteri de resposta de les condicions de finançament (reducció ≥ 2 en el PGA respecte al basal) és menys exigent que la variable dels assaigs clínics (IGA = 0 o 1 i reducció ≥ 2 punts), de manera que la proporció de pacients responsius a la setmana 16 estarà entre un 40,2% i un 85%. En conseqüència, el tractament suposarà un impacte pressupostari entre els dos escenaris considerats.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. 2018^{1,2}

Dupilumab es recomana en pacients amb DA de moderada a greu en qui el tractament tòpic no és suficient i altres tractaments sistèmics no s'aconsellen. S'hauria de combinar amb emol·lients diaris i es podria combinar amb antiinflamatoris tòpics, si escau.

- Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 2017³

Dupilumab es recomana com a tractament sistèmic de primera línia en pacients adults amb DA moderada-greu que no es controlen amb el tractament tòpic.

Informe de posicionament terapèutic³³

Conclusió

Dupilumab ha demostrat superioritat enfront de placebo, en les co-variables principals IGA (amb una diferència en la proporció de responsius al voltant del 27-28%) i EASI (38%).

No es disposa d'estudis que comparin de manera directa dupilumab davant el tractament sistèmic convencional. Els resultats obtinguts en els assaigs no permeten establir l'eficàcia relativa del fàrmac en relació a ciclosporina, recomanada per la majoria de les guies de pràctica clínica com a primera línia.

Dupilumab presenta un perfil de seguretat favorable, amb reaccions en el lloc de la injecció i infeccions (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infeccions respiratòries del tracte superior, sinusitis i herpes oral) com a reaccions adverses més comunes i menys d'un 2% de abandonament del tractament per efectes adversos. A més, el seu perfil de immunogenicitat és relativament baix.

Dupilumab és una opció adequada per al tractament de la dermatitis atòpica de moderada a greu en pacients adults refractaris a la medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina i resposta insatisfactòria, o en qui l'ús de ciclosporina no es consideri adient per contraindicació o intolerància.

D'altra banda, hi ha pacients tractats amb ciclosporina que presenten dermatitis atòpica extensa, greu i incapacitant i no obstant això, per motius de seguretat, resulta inadequat perllongar més el tractament crònic amb aquest fàrmac. En aquests casos, les dades preliminars de seguretat amb dupilumab suggereixen que aquest podria ser una opció de tractament.

Consideracions finals del GCPT

La Direcció general de Cartera Bàsica de Serveis del SNS i Farmàcia ha finançat dupilumab de manera restringida en el tractament de la dermatitis atòpica greu en pacients adults refractaris a la medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina i resposta insatisfactòria, o en qui l'ús de ciclosporina no es consideri adient per contraindicació o intolerància, i sota les condicions i objectius del Protocol farmacoclínic d'ús de dupilumab en la dermatitis atòpica greu en pacients adults en el SNS.

Avaluacions per altres organismes**Taula 14. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre dupilumab en el tractament de la dermatitis atòpica**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	<p>07.2018³⁴</p> <p>Es recomana no finançar dupilumab per al tractament de la DA en adults pels motius següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab no disposa d'evidència comparativa davant d'altres medicaments utilitzats habitualment en el tractament de la DA. • Manca de dades importants: seguretat a llarg termini, generalitzabilitat dels resultats dels estudis als pacients candidats a dupilumab, eficàcia i seguretat en pacients en qui no es recomana el tractament tòpic. <p>Actualment dupilumab per al tractament de la DA està en reavaluació.³⁵</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	<p>07.2018³⁶</p> <p>El benefici clínic de dupilumab per al tractament de la DA en adults és:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alt en els pacients amb fracàs, intolerància o contraindicació a ciclosporina que requereixen tractament sistèmic. • Insuficient per justificar el seu finançament en els pacients amb fracàs al tractament tòpic que no han estat tractats amb cap tractament sistèmic. <p>Valor clínic afegit III: moderat (I: major – V: inexistent)</p>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	<p>01.08.2018³⁷</p> <p>Es recomana dupilumab com una opció per al tractament de la DA en adults si es compleixen els criteris següent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manca de resposta, intolerància o contraindicació a almenys un tractament sistèmic, com ara ciclosporina, metotrexat, azatioprina o micofenolat de mofetil. • El laboratori proporciona el medicament conforme a l'acord comercial. <p>El tractament amb dupilumab s'ha de discontinuar si no hi ha resposta a la setmana 16. Es considera resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI-50 • Reducció ≥ 4 punts en la DLQI
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	<p>10.08.2018³⁸</p> <p>S'accepta l'ús restringit de dupilumab per al tractament de la DA en adults en pacients amb resposta inadequada als tractaments sistèmics disponibles, com ara ciclosporina, o en pacients no candidats a aquests fàrmacs. Aquesta recomanació ha tingut en compte els beneficis del Patient Access Scheme (PAS) en la millora de la cost-efectivitat de dupilumab, i és vigent mentre que el PAS estigui disponible o el preu sigui equivalent o més baix.</p>

DA: dermatitis atòpica; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index.

L'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) ha emès una nota de premsa, però no hi ha disponible més informació en anglès.³⁹

Annex 2. Immunosupressors tòpics

Taula 15. Immunosupressors tòpics per al tractament de la dermatitis atòpica⁴⁰

Corticoides tòpics				Inhibidors de la calcineurina tòpics
Potència baixa	Potència mitjana	Potència alta	Potència molt alta	
Hidrocortisona base o acetato 0,1-2%	Clobetasona 0,05% Fluocinolona acetònid 0,01% Hidrocortisona butirat 0,1%	Beclometasona 0,025-0,1% Diflucortolona 0,1% Fluocinonida 0,05% Fluocortolona 0,2% Fluticasona propionat 0,05% Hidrocortisona aceponat 0,127% Metilprednisolona aceponat 0,1% Mometasona 0,1% Prednicarbat 0,25%	Clobetasol 0,05% Diflorasona 0,05%	Pimecrolimus 1% Tacrolimus 0,03 i 0,1%

Annex 3. Seguretat a les 52 setmanes

Taula 16. Resultats de seguretat de l'estudi CHRONOS a les 52 setmanes^{15,20}

	PBO + CT n = 315	Dupilumab 300 mg Q2W + CT n = 110	Dupilumab 300 mg QW + CT n = 315
Esdeveniments adversos (EA), n			
Nombre total d'EA	1493	478	1482
Nombre total d'EA greus	22	5	10
Pacients amb EA, % (n)			
≥ 1 EA	84% (266)	88% (97)	83 (%)
Morts	0	0	<1% (1)
≥ 1 EA greu	5% (16)	4% (4)	3% (9)
EA que van produir la discontinuació del tractament	8% (24)	2% (2)	3% (9)
Infeccions i infestacions	58% (182)	57% (63)	53% (166)
• Nasofaringitis	19% (61)	23% (25)	19% (60)
• Infeccions del tracte respiratori superior	10% (32)	10% (11)	14% (43)
• Sinusitis	3% (9)	2% (2)	6% (18)
• Influenza	5% (17)	4% (4)	3% (9)
Trastorns oculars	15% (46)	31% (34)	32% (102)
• Conjuntivitis	8% (25)	14% (15)	19% (61)
• Prujia ocular	1,3% (4)	3,6% (4)	4,4% (14)
• Blefaritis	1,0% (3)	5,5% (6)	3,5% (11)
• Ull sec	1,3% (4)	2,7% (3)	1,9% (6)
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	53% (167)	28% (31)	33% (103)
• Dermatitis atòpica	46% (144)	18% (20)	17% (52)
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'injecció	16% (50)	26% (29)	26% (81)
• Reaccions en el lloc d'injecció	8% (24)	15% (16)	19% (60)
Trastorns respiratoris, toràcics i mediàstítics	17% (53)	12% (13)	14% (45)
• Asma	6% (19)	5% (5)	1% (2)
Trastorns del sistema nerviós	12% (38)	9% (10)	12% (38)
• Cefalea	6% (19)	5% (5)	8% (24)
Infeccions cutànies no herpètiques	18% (56)	11% (12)	8% (26)
Infeccions per herpes	8% (25)	7% (8)	7% (22)
• Herpes oral	3% (9)	4% (4)	5% (15)
• Herpes simplex	1% (2)	3% (3)	2% (5)
• Infecció per herpes virus	<1% (1)	1% (1)	1% (2)
• Herpes zòster	2% (5)	1% (1)	<1% (1)
• Èczema herpètic	2% (6)	1% (1)	0
• Herpes genital	<1% (1)	0	<1% (1)
• Herpes oftàlmic	1% (2)	0	<1% (1)
• Herpes simplex oftàlmic	0	0	<1% (1)
• Herpes zòster oftàlmic	<1% (1)	0	0

CT: corticoides tòpics; PBO: placebo; Q2W: cada dues setmanes; QW: cada setmana

Bibliografia

1. 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. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(5):657-82.
2. 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 II. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(6):850-78.
3. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1519-31.
4. Antoni Sicras-Mainar, Ruth Navarro-Artieda, Luis Sanchez JS. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in three areas of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):195-7.
5. Langan SM, Thomas KS, Williams HC. What Is Meant by a “Flare” in Atopic Dermatitis? *Arch Dermatol*. 2006;142:1190-6.
6. Langan SM, Schmitt J, Williams HC, Smith S, Thomas KS. How are eczema «flares» defined? A systematic review and recommendation for future studies. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):548-56.
7. Thomas KS, Stuart B, O’Leary CJ, Schmitt J, Paul C, Williams HC, et al. Validation of treatment escalation as a definition of atopic eczema flares. *PLoS One*. 2015;10(4):1-13.
8. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifilogr*. 2018;109(1):35-46.
9. Fitxa tècnica de Sandimmun Neoral® càpsules blandas (ciclosporina). Novartis Farmaceutica, S.A. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60320/FT_60320.pdf
10. Fitxa tècnica de Dupixent® (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2020 [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf
11. European Medicines Agency - Find medicine - Dupixent [Internet]. [citat 27 abril 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004390/human_med_002158.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de MARZO - 2020 [Internet]. [citat 20 març 2020]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=718735>
13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
14. Protocolo farmacoclínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes

- adultos en el sistema nacional de salud. Madrid (España): Ministerio de Sanidad; gener 2020. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Dupixent® (dupilumab). EMA/512262/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2017 [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48.
17. Union Register of medicinal products for human use. Dupixent [Internet]. [citad 20 març 2020]. Disponible a: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1229.htm>
18. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [citad 2 maig 2018]; Disponible a: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761055>
19. Label for Dupixent® (dupilumab). Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC. Silver Spring, MD (United States): U.S. Food and Drug Administration (FDA); juny 2019 [Internet]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014lbl.pdf
20. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-303.
21. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:1083-101.
22. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens after Initial Successful Treatment in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2020;156(2):131-43.
23. Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citad 7 octubre 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311?term=NCT01949311&rank=1>
24. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, 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*. 2014;71(1):116-32.
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Dupixent® (dupilumab). EMA/547569/2019. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); setembre 2019. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf
26. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab

shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):377-88.

27. Strowd LC, Feldman SR. Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet*. 2017;389(10086):2265-6.

28. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):62-69.e1.

29. Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54(November 2017):303-10.

30. Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población. Cifras de población. Resultados por Comunidades Autónomas. [Internet]. [citad 8 octubre 2019]. Disponible a: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1894&capsel=1900>

31. Villeneuve S, Gadkari A, Blackburn S, Anderson P, Moon R, Piercy J, et al. Disease Severity and Control in Adults with a History of Moderate and/or Severe Atopic Dermatitis: Results from a Large Patient and Physician Survey in the United Kingdom, Germany, and France. 19th Annu Eur Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res Congr. 2016;

32. Armstrong A, Wei W, Garcia-Horton V, Macaulay D, Schmerold L, Wu E, et al. 244 Risk of contraindication and drug-drug interaction (DDI) with use of systemic immunosuppressants (IMMs) in adult patients with atopic dermatitis (AD). *J Invest Dermatol*. 1 maig 2017;137(5):S41.

33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. IPT, 3/2019. V2. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); març 2020. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x37992>

34. CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation. Dupilumab. SR0533-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); juliol 2018. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0533_cdr_complete_Dupixent_July_9_2018.pdf

35. dupilumab | CADTH.ca [Internet]. [citad 24 març 2020]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/dupilumab-0>

36. DUPIXENT (dupilumab), non-corticosteroid dermatitis medicine. CT16005. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juliol 2018. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/dupixent_summary_ct16005.pdf

37. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. TA1534. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/resources/dupilumab-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82606900940485>

38. Dupilumab 300mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent®). SMC2011. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); agost 2018. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3751/dupilumab-dupixent-final-august-2018-for-website.pdf>

39. [www.iqwig.de](https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/dupilumab-for-neurodermatitis-indication-of-an-added-benefit-in-adults.8771.html) - Dupilumab for neurodermatitis: indication of an added benefit in adults [Internet]. [citat 25 maig 2018]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/dupilumab-for-neurodermatitis-indication-of-an-added-benefit-in-adults.8771.html>
40. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 22^a. Springer Healthcare; 2017.