

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Dupixent® (dupilumab)

Indicazione autorizzata EMA: Dupixent® è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave, negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni eleggibili per la terapia sistemica.

La presente valutazione dell'innovatività si riferisce all'indicazione pediatrica: pazienti adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni (< 18 anni) con dermatite atopica (DA) da moderata a grave (IGA≥3, EASI≥16, BSA≥10%, NRS≥4) eleggibili alla terapia sistemica per risposta inadeguata (*non responder*: malattia non adeguatamente controllata) o intolleranza/controindicazione alle terapie topiche.

Indicazione ammessa alla rimborsabilità e oggetto dell'innovatività:

Pazienti adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni con dermatite atopica grave eleggibili per la terapia sistemica, che presentano:

- EASI≥24

oppure una delle seguenti caratteristiche:

1. Localizzazione in zone visibili e/o sensibili quali: viso/collo e/o mani e/o genitali;
2. Valutazione del prurito con scala NRS≥7;
3. Valutazione della qualità della vita con indice CDLQI≥10.

| BISOGNO TERAPEUTICO | | |
|---|---|---|
| MASSIMO | Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione. | O |
| IMPORTANTE | Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto. | x |
| MODERATO | Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente. | O |
| SCARSO | Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole. | O |
| ASSENTE | Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole. | O |
| <p>Commento: lo spettro di alternative terapeutiche utilizzate comunemente nella pratica clinica per il trattamento della dermatite atopica (DA) pediatrica nel setting d'interesse (pazienti adolescenti di età ≥ 12 e < 18 anni con DA da moderata a grave eleggibili per la terapia sistemica, con risposta inadeguata/intolleranza/controindicazione al trattamento con le terapie topiche disponibili, quali corticosteroidi e inibitori della calcineurina per uso topico [TCS o TCI]), comprende la terapia farmacologica con i corticosteroidi (CS) e gli immunosoppressori non steroidei sistemici e la fototerapia con raggi UVB a banda stretta (nbUVB) o con raggi UVA1. Quest'ultima rappresenta un'opzione alternativa alla terapia sistemica, sebbene l'utilizzo a lungo termine (> 4 mesi per ciclo) sia sconsigliato dalle principali</p> | | |

Linee Guida per il potenziale rischio cancerogeno cutaneo, tuttavia non supportato da evidenze in letteratura, in via cautelativa. Le terapie farmacologiche sistemiche ad oggi disponibili che si posizionano in alternativa a Dupixent nella stessa linea di trattamento per le forme moderate-severe di DA nei pazienti adolescenti, presentano anche importanti limitazioni: un elevato rischio di effetti avversi che non consentono l'attuazione di una terapia a lungo termine come la patologia cronico-ricidivante richiede; un'efficacia limitata solo nel controllare i sintomi, trattare in fase acuta o prevenire le riacutizzazioni, ma non in grado di fornire un controllo prolungato adeguato dei segni e sintomi della malattia; dati da studi clinici randomizzati e controllati limitati a supporto del profilo di efficacia e sicurezza e del loro uso nella pratica clinica. In particolare, i CS sistemici sono indicati per il trattamento a breve termine, in fase acuta e in casi selezionati, di severe esacerbazioni. La terapia a lungo termine non è raccomandata negli adolescenti, in considerazione della delicata fase di crescita in cui si trovano i pazienti in questa fascia di età, per i potenziali effetti avversi associati all'utilizzo cronico, tra cui soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, interferenza con lo sviluppo puberale e strutturale, sindrome di Cushing, ritardo nella crescita, obesità, iperglicemia, ipertricosi, nonché per evitare il rischio di un effetto rebound che consegue all'interruzione del trattamento con severe riacutizzazioni della malattia. Altre terapie immunosoppressive sistemiche, come la ciclosporina (CsA), il metotrexato (MTX), l'azatioprina (AZA) e il micofenolato mofetile (MMF) sono utilizzate off-label. Pertanto, pur in presenza delle suddette alternative terapeutiche disponibili nel setting d'interesse, in considerazione delle importanti limitazioni da cui sono gravate, quali un'efficacia limitata nel tempo con comparsa di ripetute recidive e/o un profilo di sicurezza non del tutto soddisfacente quale quello noto degli steroidi sistemici, il **bisogno terapeutico** può essere considerato **importante**.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

| | | |
|-------------------|---|---|
| MASSIMO | Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale. | O |
| IMPORTANTE | Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |
| MODERATO | Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | x |
| SCARSO | Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |
| ASSENTE | Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | O |

Commento: nello studio clinico registrativo di fase III in monoterapia [(STUDY AD-1526 (LIBERTY AD ADOL)], multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, della durata di 16 settimane, dupilumab ha dimostrato, in linea con i risultati osservati negli studi di fase I [AD-1607] e fase II [AD-1412] negli adolescenti e in quelli condotti nella popolazione adulta, un miglioramento clinicamente e statisticamente

significativo dei parametri relativi all'estensione, intensità e gravità dei segni e sintomi della dermatite atopica (EASI-75; IGA 0/1, % BSA, SCORAD), nonché di quelli relativi ai sintomi maggiormente impattanti, quali il prurito (NRS), e la qualità della vita correlata alla salute (POEM, CDLQI) in una quota dei pazienti trattati. Il miglioramento rispetto al basale dei sintomi riferiti dai pazienti alla settimana 16 accompagnato dal miglioramento dei segni obiettivi della DA è stato maggiore nel gruppo trattato con dupilumab, dimostrando la superiorità vs placebo ($p < 0,0001$; soglia di significatività statistica stabilita per la superiorità vs placebo: $p \leq 0,05$). Il 20,7% dei pazienti trattati con dupilumab al dosaggio autorizzato (200/300 mg Q2W) contro il 58,8% del gruppo placebo, sebbene valutati come non responder, ha comunque fatto ricorso a un trattamento concomitante (topico o sistemico) consentito nello studio (in monoterapia) come "rescue therapy". Non vi sono quindi dati sull'efficacia del trattamento in associazione alle terapie topiche. Lo studio, inoltre, essendo condotto verso il placebo in pazienti adolescenti non adeguatamente controllati con le terapie topiche (TCS e/o TCI) e non verso comparatori attivi quali corticosteroidi o immunosoppressori non steroidei sistemici, non permette di dimostrare con certezza l'esistenza di un chiaro vantaggio terapeutico rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nella popolazione target candidata alla terapia sistemica. Alla luce delle suddette considerazioni, in presenza di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche sistemiche disponibili, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro):

| | | |
|-------------|--|---|
| ALTA | | ○ |
| MODERATA | | × |
| BASSA | | ○ |
| MOLTO BASSA | | ○ |

Commento: a supporto del riconoscimento dell'innovatività nell'indicazione pediatrica oggetto di richiesta di rimborsabilità, sono stati presentati e valutati i risultati dello studio registrativo di fase III in monoterapia [(**STUDY AD-1526 (LIBERTY AD ADOL)**), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a 3 gruppi paralleli (DUPI 200/300 mg Q2W [n=82], DUPI 300 mg Q4W [n=84], PBO [n=85]), condotto in 251 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica (AD) da moderata a grave (IGA \geq 3, EASI \geq 16, BSA \geq 10%, NRS \geq 4) e risposta inadeguata (IR) alle terapie topiche disponibili (TCS e/o TCI), definita come 'failure' o mancato raggiungimento dello stato di remissione o di bassa attività della malattia, corrispondente al punteggio IGA 0 ("guarito"), IGA 1 ("quasi guarito"), IGA 2 ("lieve") nella valutazione complessiva delle lesioni da AD su una scala di gravità a 5 punti da 0-4, nonostante il precedente trattamento documentato nei 6 mesi antecedenti la visita di screening con un regime giornaliero di TCS di potenza medio-alta (\pm TCI, a seconda del caso), applicato per almeno 28 giorni o per la durata massima raccomandata in RCP (ad es. 14 giorni per TCS super potente), a seconda di quale dei due sia stato più breve, o con una terapia sistemica immunosoppressiva (CS, CsA, MTX, AZA, MMF). Allo studio, considerando tutti i pazienti randomizzati (FAS) e solo quelli trattati con il dosaggio autorizzato raccomandato a secondo del peso corporeo (DUPI Q2W 200 mg (<60 Kg) o 300 mg (\geq 60 Kg)), viene applicato un singolo downgrading per limitata generalizzabilità rispetto alla popolazione target inclusa nell'indicazione autorizzata (popolazione IR TCS \pm TCI naive al trattamento sistemico). Inoltre l'uso concomitante di terapie topiche in associazione a dupilumab non è stato valutato. Per tale motivo, la **qualità delle prove** è considerata **moderata**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ

Riconoscimento dell'innovatività:

*In considerazione del: 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **moderato** 3) qualità delle prove **moderata**, può essere riconosciuta a Dupixent® nell'indicazione richiesta l'**innovatività**.*

Autore/i: AIFA

Domanda: Dupilumab 300/200 mg Q2W in monoterapia rispetto a Placebo per il trattamento della dermatite atopica moderata-grave pediatrica*

*Si segnala che rispetto all'indicazione ammessa alla rimborsabilità (dermatite atopica grave), la valutazione della qualità delle prove tramite metodo GRADE si riferisce all'intera popolazione arruolata nello studio (con dermatite atopica moderata-grave), non essendo disponibili i risultati per sottogruppo.

Setting: pazienti adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni eleggibili per la terapia sistemica (pazienti senza adeguato controllo della malattia nonostante precedente trattamento topico (*failure*) o con intolleranza o controindicazione alle terapie topiche disponibili

Bibliografia: Simpson EL, et al. "Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial". JAMA Dermatol. 2019 Nov 6. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336. [Epub ahead of print] [STUDY 668-AD-1526 (LIBERTY AD ADOL)]

Simpson EL, et al., "Responder Threshold for Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) and Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in Adolescents with Atopic Dermatitis". Dermatol Ther (Heidelb). 2019 Dec;9(4):799-805. doi: 10.1007/s13555-019-00333-2. Epub 2019 Oct 22.

Paller AS, et al., "Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial". Am J Clin Dermatol. 2020 Feb;21(1):119-131. doi: 10.1007/s40257-019-00478-y.

Silverberg JI, et al., "Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS". J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6):1328-1336. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.060. Epub 2020 Mar 3.

EPAR DUPIXENT®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf

| Certainty assessment | | | | | | | № di pazienti | | Effetto | | Certo | Importanza |
|--|---------------------------------|------------------------|---|-------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------------|--|---------------|------------|
| № degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Dupilumab 300/200mg Q2W | Placebo | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| Proporzione di soggetti con IGA (Investigator's Global Assessment) 0-1 e un miglioramento di almeno 2 punti) rispetto al basale (follow up: 16 settimane; valutato con: % Responder, Scala da: 0 a 4) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | non importante | non importante | serio ^b | non importante | nessuno | 20/82 (24.4%) | 2/85 (2.4%) | non stimabile | Differenza I/C: 22.0 (12.20,31.87), p < 0.0001 | ⊕⊕⊕○ MODERATA | CRITICO |

| Certainty assessment | | | | | | | № di pazienti | | Effetto | | Certo | Importanza |
|--|---------------------------------|-----------------------------|---|-------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|---------------|-------------------|---|---------------|------------|
| № degli studi | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Dupilumab 300/200mg Q2W | Placebo | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) | | |
| Proporzione di soggetti con miglioramento \geq 75% nello score EASI (Eczema Area and Severity Index) alla settimana 16 rispetto al basale (follow up: 16 settimane; valutato con: % EASI-75; Scala da: 0 a 72) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | non importante | non importante | serio ^b | non importante | nessuno | 34/82 (41.5%) | 7/85 (8.2%) | non stimabile | Differenza I/C: 33.2 (21.07,45.39) p < 0.0001 | ⊕⊕⊕○ MODERATA | CRITICO |
| Proporzione di soggetti con miglioramento del prurito (riduzione di almeno 4 punti) rispetto al basale su scala NRS (Pruritus Numerical Rating Scale) (follow up: 16 settimane; valutato con: %; Scala da: 0 a 10) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | non importante | non importante | serio ^b | non importante | nessuno | 30/82 (36.6%) | 4/84 (4.8%) | non stimabile | Differenza I/C: 31.8 (20.45,43.20) p < 0.0001 | ⊕⊕⊕○ MODERATA | CRITICO |
| Proporzione di soggetti con un miglioramento \geq 6 punti rispetto al basale nello score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) (follow up: 16 settimane; valutato con: %; Scala da: 0 a 30) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | non importante ^c | non importante | serio ^b | non importante | nessuno | 43/71 (60,6%) | 15/76 (19,7%) | non stimabile | I/C p<0.0001 | ⊕⊕⊕○ MODERATA | IMPORTANTE |
| Proporzione di soggetti con un miglioramento \geq 6 punti rispetto al basale nello score POEM (Patient Oriented Eczema Measure) (follow up: 16 settimane; valutato con: %; Scala da: 0 a 28) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | studi randomizzati ^a | non importante ^c | non importante | serio ^b | non importante | nessuno | 52/82 (63.4%) | 8/84 (9.5%) | non stimabile | I/C p<0.0001 | ⊕⊕⊕○ MODERATA | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; **TCS:** Topical corticosteroids; **TCI:** Topical calcineurin inhibitor; **CsA:** Ciclosporin; **MTX:** Methotrexate; **AZA:** Azathioprine; **MMF:** Mycophenolate Mofetil. **Responder** è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di \geq 2 punti su una scala IGA 0-4 rispetto al basale. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder (58.8% e 20.7% nel braccio placebo e nel braccio dupilumab, rispettivamente);

Explanations:

- a. la valutazione di ciascun endpoint dello studio è stata eseguita secondo una scala gerarchica prestabilita solo se l'endpoint precedente nell'ordine fissato dalla scala gerarchica risultava statisticamente significativo (soglia di significatività statistica stabilita per la superiorità vs placebo: $p \leq 0,05$).
- b. downgrading per 'indirectness': limitata generalizzabilità rispetto alla popolazione target inclusa nell'indicazione autorizzata (popolazione IR TCS ± TCI naive al trattamento sistemico). Nel 42,4% (n=106/250) dei casi è stato infatti riportato un precedente trattamento sistemico: quasi un terzo ($\approx 28\%$) della popolazione arruolata aveva utilizzato corticosteroidi sistemici e circa il 21% immunosoppressori non steroidei sistemici (CsA, MTX, AZA, MMF). Inoltre, al contrario della popolazione adulta, l'utilizzo di dupilumab con o senza TCS e/o TCI autorizzato in RCP per la DA negli adolescenti non è stato valutato, per cui, sebbene il ricorso ad un trattamento concomitante sia stato consentito come 'rescue therapy' durante lo studio in monoterapia negli adolescenti e i pazienti valutati come non responder, l'effetto confondente dell'uso concomitante di TCS sulla valutazione di efficacia di dupilumab non risulta completamente chiarito (nello studio in aperto di estensione a lungo termine [AD-1434] il 76% dei pazienti usa TCS/TCI in concomitanza a dupilumab).
- c. rischio di bias: trattasi di analisi post-hoc non prespecificata e pianificata prima dell'inizio dello studio. Tuttavia non viene attribuito un downgrading, in quanto i risultati in termini di miglioramento della qualità della vita correlata alla salute sono coerenti e in linea con le differenze in termini di variazione rispetto al basale osservate alla settimana 16 nell'analisi primaria vs placebo ($p < 0.0001$).