VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CTS, 5-7 luglio 2023

Medicinale: Dupixent® (dupilumab)

Indicazione: Dupixent è indicato per il trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) da moderata a severa eleggibili per la terapia sistemica.

Indicazione rimborsata: Dupixent è indicato per il trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) grave eleggibili per la terapia sistemica che presentano le seguenti caratteristiche:

- valutazione del prurito con scala NRS≥7
- presenza di numero di noduli≥20
- IGA=4

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

Commento:

Prurigo nodulare (PN) è la più comune tra le forme di prurigo cronica, tanto che spesso i due termini vengono utilizzati per indicare la medesima condizione clinica. E' una condizione intensamente pruriginosa che si manifesta classicamente con papule, placche e noduli multipli, di colore rosso più o meno intenso, con aspetto ipercheratosico, normalmente distribuiti simmetricamente sul tronco o sulle estremità.

Tutte le terapie ad oggi utilizzate hanno lo scopo di controllare i sintomi della malattia e in particolare il prurito. Dal punto di vista clinico viene raccomandato un approccio terapeutico graduale e progressivo, incentrato principalmente sulla risoluzione dei sintomi. Nell'identificare l'opzione terapeutica ottimale, gli esperti raccomandano siano presi in considerazione una serie di fattori tra i quali: età del paziente, severità della malattia e comorbidità, nonché i potenziali effetti collaterali associati ai trattamenti sistemici utilizzati che risultano essere *off-label*. Nello specifico, il trattamento della malattia negli adulti prevede l'utilizzo di: terapie topiche (corticosteroidi topici e inibitori della calcineurina), corticosteroidi intralesionali, fototerapia e terapie sistemiche, che includono terapie immunosoppressive e farmaci antidepressivi.

Sebbene non esistano prodotti specificamente indicati per il trattamento della PN, vengono largamente utilizzati i trattamenti topici (corticosteroidi e inibitori della calcineurina) in associazione o meno a terapie sistemiche soprattutto con funzionalità immunosoppressiva. Oltre a risultare *off-label,* tali terapie non producono esiti clinicamente rilevanti per la patologia in oggetto; il bisogno terapeutico si può pertanto considerare **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:

I dati relativi alla nuova indicazione PN derivano dai 2 studi registrativi, di fase 3, a disegno speculare (PRIME e PRIME2). Entrambi gli studi sono stati concepiti come studi, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in partecipanti adulti con PN la cui malattia non era adeguatamente controllata con terapie topiche (TCS o TCI) o quando tali terapie non erano consigliabili. Gli studi includevano un trattamento di 24 settimane e un periodo di follow-up di 12 settimane. I due studi avevano disegni simili, con endpoint primario (percentuale di pazienti con miglioramento [riduzione] nella scala di valutazione numerica del peggior prurito [Worst Itch Numeric Rating Scale] =4 punti rispetto al basale) misurato alla Settimana 24 in PRIME e alla Settimana 12 in PRIME2. Sebbene entrambi gli studi abbiano raggiunto l'endpoint primario e gli endpoint secondari chiave, i dati suggeriscono che l'effetto del dupilumab, pur essendo presente nelle settimane precedenti, sia maggiore a 24 settimane.

In generale si può osservare che il miglioramento della condizione clinica, in base agli endpoint misurati, sia costantemente aumentato nel tempo. Si osserva tuttavia che non sono disponibili dati di efficacia a lungo termine poiché entrambi gli studi includevano solo un periodo di trattamento di 24 settimane. La mancanza di questa informazione risulta essere rilevante dal momento che la terapia della PN è di natura cronica. Alla luce delle suddette considerazioni, in presenza di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica su esiti surrogati (la mancanza di dati di efficacia a lungo termine non consente di dimostrare la reale rilevanza clinica dell'effetto), il valore terapeutico aggiunto può essere considerato **MODERATO**.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro:

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O

MOLTO BASSA		O
Commento: Le evidenze cliniche a supporto derivano da due studi clinici randomizzati con l'applicazione di un *downgrading* per rischio di distorsione. Pertanto, la qualità delle prove è da considerarsi **MODERATA**.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: **In considerazione del: 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle evidenze moderata, viene riconosciuta l'innovatività condizionata a Dupixent® nell'indicazione richiesta.**		

Autore/i:

Domanda: Dupilumab rispetto a Placebo per Prurigo Nodularis

Setting: pazienti con PN non adeguatamente controllati tramite terapie topiche (TCS o TCI).

Bibliografia: EPAR Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0063; Yosipovitch G. et al Nat Med. 2023

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	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Worst Itch Numeric Rating Scale - Valutazione del peggior prurito attraverso scala numerica (follow up: 24 settimane; valutato con: Score)												
2[a]	studi randomizzati[b]	serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	90/153 (58.8%)	30/158 (19.0%)	**OR 7.60** (4.03 a 14.24)	**451 più per 1.000** (da 296 più a 580 più)	⨁⨁⨁◯ Moderata	CRITICO
Invastigator Global assessment _Prurigo Nodularis (follow up: 24 settimane; valutato con: Score)												
2[a]	studi randomizzati[b]	serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	71/153 (46.4%)	27/158 (17.1%)	**OR 4.20** (2.42 a 7.37)	**293 più per 1.000** (da 162 più a 432 più)	⨁⨁⨁◯ Moderata	CRITICO

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Spiegazioni

a. PRIME e PRIME 2 (EPAR Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0063; Yosipovitch G. et al Nat Med. 2023)

b. in doppio cieco, controllato don placebo di 24 settimane

c. Durata del trattamento limitato a 24 settimane che per una patologia cronica non può essere considerato ottimale