

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: DUPIXENT (dupilumab)

Indicazione: Dupixent è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti eleggibili per la terapia sistemica.

La presente valutazione dell'innovatività si riferisce all'indicazione ammessa alla rimborsabilità: pazienti adulti (età >18 anni) con dermatite atopica (DA) grave eleggibili al trattamento con terapia sistemica, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
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.	
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.	
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.	
Commento: <i>il bisogno terapeutico viene valutato importante in quanto le attuali opzioni terapeutiche per le forme severe di dermatite atopica (ciclosporina, cortisonici sistemici, altri immunosoppressori quali metotrexato e micofenolato di mofetil), alcune delle quali utilizzate off-label, possono essere prescritte per periodi di tempo limitati e sono gravate da importanti effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo. Una possibile alternativa terapeutica è rappresentata dalla fototerapia sia con raggi UVB a banda stretta sia con raggi UVA1.</i>		
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.	
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.	
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	X

	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.	
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.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento: <i>nelle sperimentazioni cliniche dupilumab ha dimostrato di migliorare significativamente i parametri relativi all'estensione e gravità della dermatite atopica (EASI-75; IGA 0/1, SCORAD), nonché quelli relativi ai sintomi maggiormente impattanti, quali il prurito (NRS), e la qualità di vita in una quota dei pazienti trattati.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		X
MODERATA		
BASSA		
MOLTO BASSA		
Commento: <i>la valutazione della qualità delle prove per la specifica indicazione per la quale è richiesta la rimborsabilità (pazienti adulti con DA da moderata a grave eleggibili al trattamento con terapia sistemica, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato) è stata effettuata considerando lo studio CAFE', studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco vs placebo specificatamente condotto in soggetti con AD non-responder o intolleranti alla ciclosporina o con controindicazioni al suo utilizzo. Lo studio è stato condotto in 10 paesi europei. Lo studio prevedeva la randomizzazione 1:1:1 ai seguenti bracci di studio: dupilumab 300 mg qw+TCS (n=110): dupilumab 300 mg q2w +TCS (n=107): placebo +TCS (n=108). La randomizzazione era stratificata per esposizione o meno alla ciclosporina. Non sono stati identificati criteri di downgrading.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: l'innovatività può essere riconosciuta in considerazione del bisogno terapeutico importante, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze alta.		

Domanda: Dupilumab rispetto a placebo per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave

Setting: pazienti adulti eleggibili al trattamento per la terapia sistemica, per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato

Bibliografia: De Bruin-Weller M et al. Br J Dermatol. 2017

No degli studi	Certainty assessment						No di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Dupilumab (q2w)	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Proporzione di soggetti con miglioramento $\geq 75\%$ nello score Eczema Area Severity Index [EASI-75] (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	67/107 (62.6%)	32/108 (29.6%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Proporzione di soggetti con IGA (Investigator's Global Assessment) 0-1 e almeno 2 punti di riduzione [IGA] (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	43/107 (40.2%)	15/108 (13.9%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Proporzione di soggetti con miglioramento del prurito su scala NRS (riduzione di almeno 4 punti nella numerical rating scale) [NRS] (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	43/94 (45.7%)	13/91 (14.3%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Proporzione di soggetti che richiedono ≥ 1 TCS di rescue (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	3/107 (2.8%)	16/108 (14.8%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Proporzione di soggetti con un miglioramento $\geq 50\%$ rispetto al bl nello Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD] (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	71/107 (66.4%)	28/108 (25.9%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Proporzione di soggetti con un miglioramento ≥ 4 punti nello score Dermatology Life Quality Index [DLQI] (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	85/97 (87.6%)	42/95 (44.2%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

TCS: topical corticosteroids

Explanations

a. Studio LIBERTY AD CAFE¹: studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco vs placebo specificatamente condotto in soggetti con AD non-responder o intolleranti alla ciclosporina o con controindicazioni al suo utilizzo. Lo studio è stato condotto in 10 paesi europei. Lo studio prevedeva la randomizzazione 1:1:1 ai seguenti bracci di studio dupilumab 300 mg qw+TCS (n=110):dupilumab 300 mg q2w +TCS (n=107):placebo +TCS (n=108). La randomizzazione era stratificata per esposizione o meno alla ciclosporina.