



Govern d'Andorra

---

# PROTOCOL D'ÚS DE DUPILUMAB EN DERMATITIS ATÒPICA

Ministeri de Salut

Andorra la Vella, 4 de juny del 2021

---

PROTOCOL ELABORAT PER LA COMISSIÓ DE MEDICAMENTS  
D'ALTA COMPLEXITAT.

PROTOCOL APROVAT PEL MINISTERI DE SALUT EN DATA  
4/06/2021.

# PROTOCOL D'ÚS DE DUPILUMAB EN DERMATITIS ATÒPICA

## I. INTRODUCCIÓ

La dermatitis atòpica (DA) és una malaltia cutània inflamatòria, crònica o crònicament recurrent i no contagiosa que afecta freqüentment pacients amb antecedents personals o familiars de malalties atòpiques. Es caracteritza per la presència de pruija, lesions eczematoses, xerosi i liquenificació. La malaltia debuta durant la infància en la major part dels casos, però pot persistir o debutar en l'edat adulta.

El diagnòstic de la DA es basa principalment en aspectes clínics. A banda dels factors genètics, altres signes fisiopatològics de la malaltia són la desviació immune cap a la via dels limfòcits T col·laborador 2, l'increment de la producció de mediadors inflamatoris, una barrera cutània deficient, la colonització microbiològica acompanyada d'un augment de la susceptibilitat a les infeccions cutànies i una gran influència psicosomàtica. Tot i que la DA afecta principalment la pell, es considera una malaltia sistèmica amb comorbiditats cutànies i no cutànies.<sup>1-2</sup>

La gravetat de la malaltia pot definir-se segons diferents escales que mesuren l'extensió de les àrees afectades, la gravetat de les lesions i els símptomes subjectius del pacient:

1. Scrad (Scoring Atopic Dermatitis): puntuació 0-103, avalua la intensitat i l'extensió de les lesions i els símptomes subjectius del pacient.
2. EASI (Eczema Area and Severity Score): puntuació 0-72, avalua la intensitat i l'extensió de la malaltia. No inclou símptomes subjectius.
3. IGA/PGA (Investigator's-Physician's-Global Assessment): puntuació 0-4. Dermatitis aclarida=0, mínima=1, lleugera=2, moderada=3, greu=4. Té en compte l'eritema i la formació de pàpules i d'exsudats. No inclou símptomes subjectius.
4. NRS (Pruritus Numerical Rating Scale): escala numèrica que mesura la intensitat de la pruija. 0 correspon a l'absència de pruija i 10 a la intensitat màxima.
5. DLQI (Dermatology Life Quality Index): avalua l'impacte de la DA en la qualitat de vida, només inclou símptomes subjectius. Impacte considerable: 11-20; molt considerable: 21-30.

	DA MODERADA	DA GREU
Scorad	25-50	>50
EASI	>7-21	>21

## II. ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LA DERMATITIS ATÒPICA

Els objectius del tractament són reduir els símptomes de la DA (pruïja i dermatitis), prevenir les exacerbacions, minimitzar els riscos del tractament i millorar la qualitat de vida dels pacients.

La teràpia de base de la DA es focalitza a tractar l'alteració de la barrera cutània mitjançant la hidratació de la pell i mesures higienicodietètiques. 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) com el tacrolimús i el pimecrolimús es reserven com a tractament de segona línia. Si el pacient presenta prurit persistent tot i els tractaments tòpics anteriors, es pot administrar antihistamínics H1.

En els casos de DA moderada-greu en què no s'aconsegueix controlar la malaltia és necessari iniciar tractaments sistèmics, afegits als tractaments tòpics i a les mesures higienicodietètiques. L'únic tractament sistèmic de manteniment amb indicació per DA greu a Europa és la ciclosporina (CsA), tot i que també es fan servir altres immunosupressors fora de fitxa tècnica com el metotrexat, l'azatioprina o el micofenolat de mofetil. L'ús d'aquests medicaments està limitat pel seu 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.<sup>1</sup> La pauta d'inici recomanada és de 5mg/kg/dia dividida en 2 dosis i anar-la reduir gradualment quan s'obtingui una resposta satisfactòria. Les reaccions adverses més freqüents són la hiperlipèmia, la tremolor, la cefalea, la hipertensió, l'hirsutisme i el risc de nefrotoxicitat irreversible, que limita la durada de tractament.

L'ús de corticoides sistèmics està restringit pel maneig a curt termini d'exacerbacions greus i com a tractament pont per iniciar un nou tractament sistèmic. La dosi màxima diària recomanada és de 0,5 mg/kg.

En la DA moderada també es pot fer servir com a tractament de manteniment la fototeràpia amb irradiació UVB de banda estreta, tot i que hi ha variabilitat en la resposta i no està disponible en tots els centres.

Una nova estratègia de tractament es basa en l'ús del dupilumab, un anticòs monoclonal humà que inhibeix la senyalització de la interleucina-4 i la interleucina-13.<sup>2-3</sup>

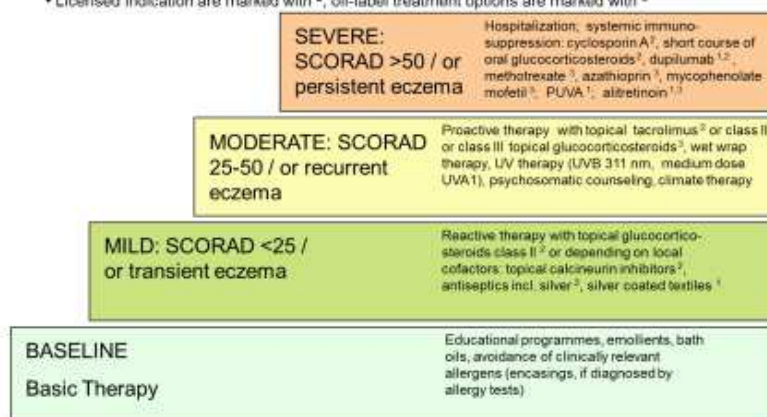
La IL-4 i la IL-13 són els principals impulsors en la inflamació tipus 2 present tant en la dermatitis atòpica com en l'asma i en la rinosinusitis crònica amb poliposi nasal (RSCcPN). El bloqueig de la ruta de la IL-4/IL-13 amb dupilumab disminueix molts dels mediadors de la inflamació tipus 2. Es pot combinar amb corticoides tòpics i, en cas d'afectació d'àrees problemàtiques com cara, coll o genitals, amb inhibidors de la calcineurina tòpics.

\*Es recomana administrar llàgrimes artificials des de l'inici del tractament per a la prevenció d'EA ocular. El tractament per aquesta indicació estarà cobert per la CASS.

Fàrmac	Dupilumab
Mecanisme d'acció	Anticòs monoclonal humà que s'uneix al receptor de la interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ) i produeix la inhibició de la senyalització de la IL-4 i de la IL-13 i, en conseqüència, de les respostes immunes tipus 2.
Indicació	Tractament de la DA moderada a greu en pacients adults i adolescents a partir de 12 anys que són candidats a tractament sistèmic.
Posologia	Dosi de càrrega: 600 mg, posteriorment 300 mg / 2 setmanes Adolescents < 60 kg: dosi de càrrega 400 mg, posteriorment 200 mg / 2 setmanes. Èxit en casos de retractament.
Administració	Subcutània i possibilitat d'autoadministració.
Seguretat	Els efectes adversos més freqüents són: reaccions en el lloc d'injecció, cefalea, conjuntivitis, herpes oral, eosinofília, conjuntivitis al·lèrgica, pruíja ocular i blefaritis.*
Poblacions especials	IR lleu-moderada no es requereix ajust de dosi. No hi ha dades en cas d'IR greu. I. hepàtica: no es disposa de dades. Embaràs: es pot utilitzar si el benefici potencial justifica el risc per al fetus.
Cribratge previ	Assegurar la no infecció activa per helmints.

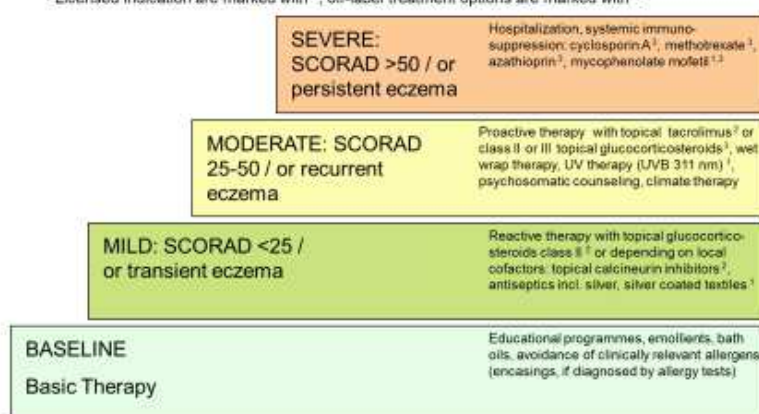
### Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>



### Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>



\*\*Guia Europea 2018<sup>1</sup>

### III. CRITERIS D'INICI DE TRACTAMENT AMB DUPILUMAB<sup>4-9</sup>

1. **DA refractària a tractament tòpic i amb experiència prèvia d'ús d'un altre tractament sistèmic:** ciclosporina (amb indicació aprovada), metotrexat, azatioprina o micofenolat de mofetil (OFF-LABEL, aprovats per aquest protocol), o si aquests estan contraindicats o mal tolerats.

Es considera una resposta inadequada al tractament sistèmic si no hi ha eficàcia després de 8-12 setmanes.

## 2. **Adults ≥ 18 anys**

Avaluació individualitzada en cas de pacients de 12-18 anys

## 3. **DA moderada alta-greu\***

- a. EASI>16
- b. Scorad>40

\*Criteris escollits basats en estudis pivotals i les guies clíniques HAS i NICE, la Guia europea 2018 i el Protocol del Ministeri de Sanitat Espanyol.

L'avaluació de resultats amb component objectiu i subjectiu ha de garantir que el procés sigui homogeni i, per tant, s'han d'utilitzar els mateixos criteris per avaluar tant l'inici del tractament com el seguiment o la finalització. Andorra ha seleccionat com a criteri objectiu l'escala EASI i com a mixta objectiu/subjectiu, l'escala Scorad.

## **IV. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA**

Avaluació al cap de **16 setmanes de l'inici** del tractament, a les 24 i 52 setmanes.

Es considera que el tractament és eficaç si el pacient presenta:

- EASI-50: reducció  $\geq 50\%$  de l'EASI basal.
- Scorad: reducció 50% del basal → A títol de seguiment, però no condicionarà el criteri d'avaluació per continuar o finalitzar el tractament.

Si aquests criteris no es compleixen a la setmana 16, el tractament amb dupilumab s'ha de discontinuar per manca d'eficàcia.

Si el tractament és eficaç, es mantindrà de manera crònica sempre que compleixi els criteris d'eficàcia.

### **Consideracions específiques**

1. **Avaluació individualitzada:** adolescents de 12-18 anys.
2. **Pauta en casos de retractament:**<sup>3</sup> no cal administrar dosis de càrrega si el temps entre la interrupció i el retractament amb dupilumab és <11 setmanes (temps necessari per reduir la concentració del fàrmac al límit inferior detectable).
3. **Optimització del tractament:** actualment, encara no hi ha publicacions de l'experiència clínica sobre pautes d'optimització del tractament amb dupilumab. Es proposa optimització en pacients que assoleixin un EASI<7 (DA lleu), augmentant l'interval d'administració i revaloració a les primeres 16 setmanes.

Aquest apartat s'anirà actualitzant en funció de les dades disponibles.

## V. CIRCUIT DE PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ

### Prescripció

La prescripció de dupilumab al tractament de la DA només la poden dur a terme metges especialistes en dermatologia amb coneixements especialitzats en la malaltia.

La renovació de la prescripció emplenant el full d'avaluació s'ha d'efectuar a les 16, 24, 52 setmanes de l'inici i, posteriorment, cada any.

### Dispensació

La dispensació amb finançament públic del dupilumab per al tractament de la DA només la pot dur a terme el servei de farmàcia de l'HNSM. La dispensació s'efectua per a un mes de tractament.

### Seguiment

Per renovar la prescripció cal omplir el full específic penjat a la intranet.

### Discontinuació del tractament

En termes generals, s'ha de discontinuar el tractament amb dupilumab en cas que hi hagi:

- Manca de resposta després de 16 setmanes de tractament.
- Reacció d'hipersensibilitat secundària a l'administració de dupilumab.
- Infecció helmíntica concomitant que no respon al tractament.
- Toxicitat inacceptable.
- Decisió del pacient.

### Farmacovigilància

Cal notificar qualsevol sospita de reacció adversa als medicaments al Centre de Farmacovigilància mitjançant el formulari en línia disponible al lloc web del ministeri encarregat de la salut (<http://www.salut.ad/RAM/>).



## VI. 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 / part II". *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(5):657-82.
2. Boguniewicz, M.; Alexis, A.F.; Beck, L.A.; Block, J.; Eichenfield, L.F.; 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
3. Fitxa tècnica de Dupixent® (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. Amsterdam (The Netherlands); European Medicines Agency (EMA); febrer del 2020 [Internet]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf)
4. Bifimed: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de MARZO - 2020 [Internet] [citad el 20 de març del 2020]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=718735>
5. 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 del 2020. Disponible a: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131\\_Protocolo\\_dupilumab\\_dermatitis\\_atopica\\_grave\\_adultos.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf)
6. 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 del 2020. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x37992>
8. Dupixent (dupilumab), non-corticosteroid dermatitis medicine. CT16005. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juliol del 2018. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/dupixent\\_summary\\_ct16005.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/dupixent_summary_ct16005.pdf)
9. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. TA1534. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost del 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/resources/dupilumab-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82606900940485>
10. Deleuran, M.; Thaçi, D.; Beck, L.A., 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