



MINISTERIO
DE SANIDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA BÁSICA DE
SERVICIOS DEL SNS Y FARMACIA

**PROTOCOLO FARMACOLÓGICO DEL USO DE DUPILUMAB EN LA
DERMATITIS ATÓPICA GRAVE EN PACIENTES ADULTOS EN EL SISTEMA
NACIONAL DE SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

31/01/2020



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Adriana Alvarez Nonay. Representante de Aragón

Montserrat Bosch Ferrer. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)

Tomás Caro-Patón Carmona. Representante de Castilla y León

Gemma Garrido Alejos. Representante de Cataluña

Sagrario Garrido López. Representante de Castilla y León

Montserrat Gasol Boncompte. Representante de Cataluña

Pedro Herranz Pinto. Representante de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)

Milagros Lázaro Sastre. Representante de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)

Emilio Monte Boquet. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

María Bibiana Pérez García. Representante de la AEDV

María Olatz Ibarra Barrueta. Representante de la SEFH

Antonio Luis Valero Santiago. Representante de la SEAIC

Coordinado por Nuria Aguilar Garcia Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.



ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	4
2.OBJETIVO DE TRATAMIENTO	6
3.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	6
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DUPILUMAB	7
5.VARIABLES DE RESULTADO (SEGÚN OBJETIVOS RECOGIDOS EN EL ACUERDO DE PAGO POR RESULTADOS)	8
6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	9
7.BIBLIOGRAFÍA	13



1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, no contagiosa, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso. Es una enfermedad crónica que cursa en brotes de duración e intensidad variable, periodos de remisión y, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad producen alteraciones importantes del sueño, secuelas psicológicas y sociales, y un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las formas moderadas y graves de la enfermedad.

Ocurre frecuentemente en familias con antecedentes de enfermedades atópicas como dermatitis atópica, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica.

La gravedad de la enfermedad puede definirse según diferentes escalas, que miden: la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Las más ampliamente aceptadas son:

-**SCORAD** (*Scoring Atopic Dermatitis*, puntuación de 0-103 puntos)-diseñado y aprobado por la *European Task Force on Atopic Dermatitis*. Evalúa la intensidad y extensión de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente, y,

-**EASI** (*Eczema Area and Severity Index*, puntuación de 0-72 puntos), evalúa la intensidad y la extensión de la enfermedad; no incluye síntomas subjetivos.

Según estas escalas se puede definir la DA grave como: SCORAD >50 o EASI 21-50 (muy grave >50-72).

Otras escalas empleadas son:

-**IGA/PGA**- (*Investigator's -Physician's- Global Assessment*), escala del 0 al 4 (dermatitis aclarada=0, mínima=1, ligera=2, moderada=3, grave=4) que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados y,

-**NRS** (*Pruritus Numerical Rating Scale*) escala numérica que mide la intensidad del prurito, siendo 0 la ausencia de prurito y 10 la mayor intensidad.

El estándar de tratamiento se centra en el uso de antiinflamatorios tópicos (corticoides, inhibidores de la calcineurina) e hidratación de la piel, pero los pacientes con enfermedad



grave pueden requerir fototerapia o tratamiento sistémico con inmunosupresores convencionales o con fármacos biológicos).

Existe acuerdo en que las formas graves de la DA (SCORAD>50) son candidatas a tratamiento sistémico inmunosupresor. Según las recomendaciones de paneles de expertos la decisión de iniciar el tratamiento sistémico debería incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida del paciente y al mismo tiempo la consideración del estado general de salud de forma individualizada. Además, debería asegurarse el cumplimiento del tratamiento tópico, la educación del paciente y descartar diagnósticos alternativos. Si a pesar de esto no mejora la gravedad de la DA, se podría considerar la fototerapia antes o al mismo tiempo que el tratamiento sistémico inmunosupresor.

Los fármacos de uso más extendido incluyen corticoides sistémicos, ciclosporina, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo. El único tratamiento sistémico inmunosupresor autorizado en la UE para el tratamiento de la DA grave es la ciclosporina, que se considera el tratamiento de elección.

Para considerar el tratamiento de la DA se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- La DA es una enfermedad de curso crónico recurrente, que afecta tanto a la población pediátrica como adulta, y que en determinados casos puede resultar incapacitante y tener un elevado impacto social-laboral.
- En la mayoría de los casos cursa de forma benigna y con buena respuesta al tratamiento tópico. Por lo tanto, la aproximación por pasos al manejo de la DA se considera bien justificada. Así, el manejo de la DA continúa siendo esencialmente la terapia tópica, restringiendo el uso del tratamiento sistémico inmunosupresor a los casos más graves o que no responden al tratamiento tópico.
- Ciclosporina es el único tratamiento sistémico con indicación autorizada de la DA, con evidencia de eficacia sólida a corto-medio plazo, datos limitados a largo plazo, amplia experiencia de uso y un perfil de seguridad ya conocido.
- Hasta la fecha no hay evidencia de que ningún tratamiento sea superior a ciclosporina en el tratamiento de la DA que necesita tratamiento inmunosupresor sistémico.
- Dupilumab sería una opción de tratamiento en pacientes adultos con dermatitis atópica grave refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso con ciclosporina y respuesta insatisfactoria, o en los que el uso de ciclosporina no se considera adecuado por contraindicación o intolerancia.



Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el Sistema Nacional de Salud (SNS), así como para poder realizar seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, es necesario establecer un protocolo farmacoclínico y un registro de monitorización farmacoterapéutica.

La recogida de información en el registro y el análisis de los resultados permitirán responder a las incertidumbres que permanecen después de los ensayos clínicos.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la dermatitis atópica grave con dupilumab en pacientes adultos refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina y respuesta insatisfactoria, o en los que el uso de ciclosporina no se considere adecuado por contraindicación o intolerancia son reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del uso continuado de tratamiento inmunosupresor.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideran **pacientes candidatos a iniciar el tratamiento** con dupilumab los pacientes con dermatitis atópica grave que **cumplan con todos los criterios indicados a continuación:**

1. Edad ≥ 18 años.
2. Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 21
3. Physician global assessment (PGA/IGA) ≥ 3
4. Afectación mínima del área de superficie corporal (BSA) $\geq 10\%$
5. Candidatos a tratamiento sistémico
6. Refractarios a medicación tópica
7. Con experiencia previa de uso de ciclosporina:
 - con respuesta insatisfactoria o,
 - cuando esté contraindicada.

Se debe valorar cuidadosamente el inicio del tratamiento en los pacientes con^a:

^a Poblaciones excluidas de los ensayos clínicos. No se dispone de datos al respecto.



1. Historial de inmunosupresión incluyendo historia de infecciones oportunistas invasivas (ejemplo tuberculosis, histoplasmosis, listeriosis, aspergilosis, neumocistosis, coccidiomicosis).
2. Infección (crónica o aguda) que requiera tratamiento sistémico con antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antiprotozoos o antifúngicos en las 2 semanas previas a iniciar tratamiento.
3. Historia de infección por VIH o serología positiva para VIH, infección activa por virus de Hepatitis B o hepatitis C.
4. Historial de cáncer en los 5 años previos a iniciar tratamiento, excepto carcinoma de cervix in situ completamente tratado o carcinoma de células basales o escamosos no metastásico de piel completamente tratado y resuelto.
5. Enfermedades concomitantes graves: diabetes no controlada, insuficiencia renal grave (paciente en diálisis), fallo cardiaco III-IV NYHA, afectación hepato-biliar, enfermedad autoinmune mayor activa.
6. Infección activa por parásitos.

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON DUPILUMAB

Se deben tener en cuenta las recomendaciones incluidas en la Ficha Técnica.

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Medicación concomitante

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos.

No se deben interrumpir de forma brusca el tratamiento con corticoesteroides; las reducciones de dosis deben ser realizadas de forma gradual y supervisada por un médico.

Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar sólo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento.



Forma de administración

Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien diferente del paciente le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada administración. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

Poblaciones especiales

Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática.

Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

5. VARIABLES DE RESULTADO (SEGÚN OBJETIVOS RECOGIDOS EN EL ACUERDO DE PAGO POR RESULTADOS)

Se considerarán pacientes respondedores aquéllos que a las 16 semanas cumplan con los siguientes resultados (ambos) y éstos se mantengan en las mediciones a las 24 y 52 semanas:

- ✓ Pacientes que alcancen el EASI-50 respecto a su valoración inicial basal y
- ✓ Reducción en el PGA ≥ 2 puntos respecto a su valoración inicial basal.

En los pacientes que no se cumplan las variables anteriores se les considerará no respondedores y será interrumpido su tratamiento.

Las mediciones se realizarán a la semana 16, 24 y 52 con una desviación justificada de ± 2 semanas.



6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^b
- Código CIP/CITE^b:
- NIF/NIE^b
- N^o Tarjeta Sanitaria^b
- NHC:
- Sexo^c:
- Fecha de nacimiento^c:

Caracterización del diagnóstico de dermatitis atópica grave

DATOS BASALES (OBLIGATORIOS)

- Fecha de diagnóstico de la dermatitis atópica grave:
 - Fecha medición de las escalas:
 - Puntuación EASI
 - Puntuación PGA/IGA (0-4)
 - BSA (%)
 - Paciente procedente de uso compasivo: (si/no)
 - Paciente procedente de ensayo clínico y en uso compasivo: (si/no)
 - **Tratamiento** previo recibido
 - Medicación de uso tópico (si/no):
 - Fecha de la última administración
 - Medicación sistémica:
 - Experiencia previa con ciclosporina: (si/no)
- Si la respuesta es sí (insatisfactoria/intolerancia) Indicar fecha de última administración
- Si la respuesta es no, explicar motivo: (contraindicación/otros),

^b Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^c Campos obligatorios.



Previo al inicio del tratamiento se debe asegurar que el paciente cumple las condiciones clínicas para su administración según criterios de financiación y acuerdo de pago por resultados.

-Otros tratamientos (**OPCIONAL**):

Administración de dupilumab (OBLIGATORIO)

- Fecha de inicio de tratamiento (primera administración).
- Suspensión definitiva del tratamiento^d : (si/no)
Causas de suspensión (Efectos adversos graves/Intolerancia/No respondedor)
Fecha de la última administración:
Tramos de suspensión (0-16/ 17-24/ 25-52):
Número de jeringas administradas hasta dicha fecha:

Administración de dupilumab (OPCIONAL)

- Interrupciones del tratamiento : (si/no)
Fecha de interrupción/reinicio:
Motivos:
 - Decisión del paciente
 - Efectos adversos (que no impliquen suspensión definitiva del tratamiento)
 - Otros

Tratamientos concomitantes (OPCIONAL)

- Tratamiento concomitante de uso tópico:
 - Corticoesteroides: (si/no)
 - Fecha de inicio/fin
 - Inhibidores de calcineurina: (si/no)
 - Fecha de inicio/fin

^d Es obligatorio recoger problemas de intolerancia o efectos adversos graves que supongan la suspensión definitiva del tratamiento. Estos problemas deben estar correlacionados exclusivamente y de forma inequívoca con el fármaco.



Evaluación de la respuesta a las 16±2 semanas de inicio del tratamiento OBLIGATORIO.

- Fecha medición de las escalas:
 - Puntuación EASI EASI-50: (si/no)
 - Puntuación PGA/IGA (0-4) Reducción: ≥2 puntos (si/no)

Si desviación ±2 semanas, justificación: (no disponibilidad de agendas / no comparecencia / vacaciones y festivos/otros)

Evaluación de la respuesta a las 24 y 52 (±2) semanas de inicio del tratamiento OBLIGATORIO.

Criterio obligatorio mínimo mantener la respuesta obtenida en la semana 16 y 24 respectivamente

- Fecha medición de las escalas:
 - Puntuación EASI
 - Puntuación IGA (0-4)
 - Mantenimiento/mejora con respecto al tramo anterior : (si/no)

Evaluación de la respuesta cada 24 semanas a partir de la semana 52 (OPCIONAL)

- Fecha medición de las escalas:
 - Puntuación EASI
 - Puntuación IGA (0-4)

Seguridad se realizará monitorización continua de seguridad que se registrará siempre que sea relevante en VALTERMED, específicamente los efectos adversos graves que supongan la suspensión definitiva del tratamiento. En particular deberán registrarse:

- Conjuntivitis, prurito ocular o blefaritis
- Otras alteraciones oculares
- Infecciones cutáneas por virus herpes simple
- Eosinofilia (recuento absoluto de eosinófilos ≥500mcL)
- Cefalea



- Cáncer
- Alteraciones cardíacas
- Alteraciones del sistema nervioso central
- Alteraciones hematológicas
- Cualquier otra reacción adversa relacionada con el tratamiento, tales como infecciones del tracto respiratorio, tracto urinario, digestivas

Además, se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia autonómico correspondiente (www.notificaram.es).



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica IPT, 3/2019. V1 Fecha de publicación: 15 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf?x17133> [Consultado: 4/01/2020]
2. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
3. Simpson E L, Bruin-Weller M., Flohr C., Ardern-Jones M R, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623-33
4. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* 2016, 30, 729–747.
5. Hong CH, Gooderham M, Bissonnette R. Evidence Review of Topical Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Adult Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4_suppl):5S-10S. doi: 10.1177/1203475419857669. PubMed PMID: 31476937.
6. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018 ;22(1_suppl):10S-16S. doi:10.1177/1203475418803628. PubMed PMID: 30439297.
7. 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 Dermatol Venereol*. 2018 ;32:850-878. doi: 0.1111/jdv.14888. PubMed PMID: 29878606.
8. Ficha técnica Dupixent® (dupilumab) Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1171229006> [Consultada: 04/01/2020]
9. 20 July 2017 EMA/512262/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Dupixent International non-proprietary name: dupilumab Procedure No. EMEA/H/C/004390/0000. Disponible en:



https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupilumab-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consultada: 04/01/2020]

10. 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 (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018;178:1083-1101.
11. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, Leshem YA, Vestergaard C, Deleuran M, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy - international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1224-1231. doi: 10.1111/jdv.15608. Epub 2019 May 6. PubMed PMID: 31056788; PubMed Central PMCID: PMC6619239.
12. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr 1;99:375-378. doi: 10.2340/00015555-3121. PubMed PMID: 30653240.
13. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol.* 2018 Sep - Oct;36(5):606-615. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.012. Epub 2018