

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM

I. Indicații terapeutice

Adulți și adolescenți

Dupilumab este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Dupilumab este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Inflamația de tip Th2 este o componentă importantă în mecanismul fiziopatologic al astmului.

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) și interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.

La pacienții tratați cu Dupilumab se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 și IL-13 și determinând un efect în lanț asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacienților cu astm sever în tratament cu dupilumab

a) Criterii de includere:

1. Adulți și adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani și peste;
2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
3. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat (având exacerbări în ultimul an) cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau controlați doar cu doze de corticosteroizi de administrare orală (CSO) (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 și conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:
 - Eozinofile în sânge ≥ 150 elemente/ μ L și mai puțin de 1500 elemente/ μ L
sau
 - FeNO ≥ 20 ppb
sau
 - Eozinofile în sputa $\geq 2\%$
sau
 - Elemente ale astmului alergic (pacienți sensibilizați la un aeroalergen având IgE >30 UI/ml - 1300 UI/ml)
sau
 - Necesitatea menținerii CSO pentru a asigura controlul și lipsa exacerbărilor frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1 /an) care necesită spitalizare.

Daca eozinofilele si/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinarilor, la cel puțin 1-2 săptămâni de la oprirea OCS sau de la reducerea la cea mai mica doza de OCS necesara pentru un control relativ al bolii.

4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

- a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
- b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete sau vaping);

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2022, definită prin una dintre:

- a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);²⁷
- b. exacerbari frecvente ($\geq 2/\text{an}$) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbari severe ($\geq 1/\text{an}$) care necesită spitalizare.

*CSO – corticoterapie orala

*CSI - corticoterapie inhalatorie

*FeNO – fracția de oxid nitric in aerul exhalat

b) Criterii de excludere din tratamentul cu dupilumab

- copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever

Contraindicații

- Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienți

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):

La următoarele categorii de pacienți se recomandă o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni

- pacienți cu astm sever și care se află în tratament de menținere cu corticosteroizi orali
- pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
- adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală

Pentru toți ceilalți pacienți, se recomandă o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în funcție de greutate:

Greutate corporală a pacientului	Dozele inițială și ulterioare
15 kg - 30 kg	100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
30 kg - 60 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
60 kg sau peste	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

La copiii cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, doza recomandată este:

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

*doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului

2. Durata terapiei: dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită la prima reevaluare (la 4 luni de la inițiere, conform GINA 2022) și apoi cel puțin anual, în funcție de gradul de control, estimat prin severitatea afecțiunii și prin frecvența exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat încă 6-12 luni pentru pacienții la care se menține răspunsul parțial favorabil, apoi reevaluare. Medicația va fi prelungită apoi doar la cei cu răspuns bun, în baza evaluării anuale.

3. Mod de administrare

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți este seringă preumplută de dupilumab.

Dupilumab se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, și în regiunea superioară a brațului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a brațului este recomandată doar dacă dupilumab este administrat de o altă persoană.

Fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut sunt pentru o singură utilizare.

Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Tratamentul cu dupilumab poate fi administrat injectabil la domiciliu, dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijește pacientul.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce inițiază terapia.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării.

În cazul pacienților copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, administrarea primelor două doze de dupilumab se vor face sub supravegherea medicului prescriptor, următoarele putând fi efectuate în cabinetul medicului de familie, până la vizita de reevaluare, vizită destinată stabilirii existenței unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparținătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat și a unui consimțământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijește pacientul.

4. Doză omisă. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată

5. Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată. Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.

128

Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (inclusiv eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

Raportarea reacțiilor adverse.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze imediat orice reacție adversă suspectată a fi produsă de terapia cu dupilumab prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.
2. Pacienții aflați în tratament cu dupilumab pot fi imunizați cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau ce conțin subunități/fragmente virale (de exemplu vaccinarea pentru gripa sezonieră cu virus inactivat). Vaccinurile vii și vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.
3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă și opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog.
4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directă supraveghere a unui medic.
5. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.
6. Intercurențele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab și trebuie tratate conform practicii curente vizând exacerbarile.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea țintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii și a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puțin la 4 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu dupilumab):

1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult și copil ACT/ACTc sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. Prezența și frecvența exacerbărilor severe;
3. Spirometrii (în mod ideal vor fi făcute 2 pe an, minim 1).

Pe baza acestor parametri medicul curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. Răspuns favorabil complet pentru toate criteriile:

- ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe varste) sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 puncte;
- ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare;
- dispariția exacerbărilor severe.

2. Răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. Răspuns nefavorabil (niciun criteriu de răspuns favorabil) sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe o perioadă de încă 6-12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacienții cu răspuns favorabil. Monitorizarea pacienților și deciziile terapeutice vor fi personalizate în baza reevaluarilor la 3-6 luni interval.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;
2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament, a lipsei de aderență la tratament și la planul scris de acțiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 16 săptămâni de la inițierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6-12 luni, recomandată la cei cu răspuns parțial favorabil, la momentul primei reevaluări.

VII. Prescriptori

Medicii care pot iniția terapia cu dupilumab sunt cei din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică, pneumologie pediatrică, pediatrie. Continuarea prescripției poate fi făcută și de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, în specialitățile mai sus menționate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmise de medicul care a inițiat tratamentul, în dozele și pe durata prevăzută în aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluarilor necesare fiecărui caz în parte, va fi comunicat prin scrisoarea medicală.”

Anexa 1

Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza masurată)		
	Mica	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	≥1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	≥800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	≥320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	≥500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	≥500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	≥440
Triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	≥2000

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza masurată)		
	Mica	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	100-200	200-400	≥400
Beclometazonă dipropionat (HFA)	50-100	100-200	≥200
Budesonidă (DPI)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (nebulizator)	250-500	500-1000	≥1000
Ciclesonidă (HFA)	80	80 -160	≥160
Fluticazonă furoat (DPI)		50	n/a
Fluticazonă propionat (DPI)	50-100	100-200	≥200
Fluticazonă propionat (HFA)	50-100	100-200	≥200
Mometazonă furoat		100	200

Anexa 2

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)-adulți și adolescenți

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5

5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?

Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)**1. Cum stai cu astmul azi?**

Foarte rău



0

Rău



1

Bine



2

Foarte bine



3

2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport?E o mare problemă,
nu pot face ceea ce vreau

0

E o problemă
și nu îmi place

1

E o mica problemă,
dar e în regulă

2

Nu e o problemă



3

3. Tușești din cauza astmului?

Da, tot timpul



0

Da, cea mai mare parte a timpului



1

Da, câteodată



2

Nu, niciodată



3

4. Te trezești noaptea din cauza astmului?

Da, tot timpul



0

Da, cea mai mare parte a timpului



1

Da, câteodată



2

Nu, niciodată



3

5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?

Niciuna

5

1-3 zile

4

4-10 zile

3

11-18 zile

2

19-24 zile

1

zilnic

0

6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?

Niciuna

5

1-3 zile

4

4-10 zile

3

11-18 zile

2

19-24 zile

1

zilnic

0

7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?

Niciunul

5

1-3 zile

4

4-10 zile

3

11-18 zile

2

19-24 zile

1

zilnic

0

Interpretare:

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat
 15-20 – astm parțial controlat
 <15 – astm necontrolat

Anexa 3

Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit , în medie, noaptea, din cauza astmului ?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost , în medie, simptomele dvs. de astm , când v-ați trezit dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept ?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? <i>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)</i>	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

Interpretare

0.0 - 0.75 – total controlat
 0.75 - 1.5 – parțial controlat
 >1.5 – necontrolat