



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 793

**Dupilumab en adolescentes y adultos con dermatitis atópica de moderada a severa, como primer línea sistémica frente a ciclosporina A u otras terapias sistémicas disponibles\***

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

\*Azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetilo.

**Dupilumab en adultos con dermatitis atópica severa no controlados, intolerantes o con contraindicación a ciclosporina A frente a placebo†**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable‡	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

†En caso de que no se utilicen medicaciones en indicaciones off-label como azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetilo (caso de que sí se utilicen medicaciones no aprobadas, ver comparación correspondiente en la siguiente matriz).

‡ Debido a que evaluaciones económicas provenientes de otros países concluyeron que no sería una alternativa costo-efectiva a un precio por vial que es inferior a su precio de venta al público en Argentina.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Dupilumab en dermatitis atópica no controlada con terapia tópica**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 793, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

### Dupilumab en adultos con dermatitis atópica severa no controlados, intolerantes o con contraindicación a ciclosporina A frente a otras terapias sistémicas disponibles\*

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

\*Azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetilo.

### Dupilumab en adultos con dermatitis atópica severa no controlados, intolerantes o con contraindicación a ciclosporina A y otras terapias sistémicas disponibles\*

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja§	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

\*Azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetilo.

§Debido a evidencia indirecta, ya que otras alternativas que habitualmente son utilizadas no fueron evaluadas, como así tampoco la efectividad de dupilumab en pacientes que fracasaron a estas alternativas.

## CONCLUSIONES

No se identificaron estudios que comparen directamente dupilumab frente a otras opciones terapéuticas sistémicas (ciclosporina A, metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo) en dermatitis atópica de moderada a severa no controlada con terapias tópicas, como primera línea de tratamiento sistémico. Evidencia de baja calidad, proveniente de una comparación indirecta, sugiere que dupilumab mejoraría desenlaces relacionados con la calidad de vida frente a azatioprina, mientras no habría diferencias para la calidad de vida y prurito frente a ciclosporina A y metotrexato, en adultos con dermatitis atópica de moderada a severa no controlados con terapias tópicas, como primera o segunda opción de tratamiento sistémico.

Evidencia de alta calidad muestra que dupilumab combinado con corticosteroides tópicos en pacientes adultos con dermatitis atópica severa que no responden a terapias tópicas y no controlados, intolerantes o con contraindicación a ciclosporina A (segunda opción de tratamiento sistémico), mejora de manera clínicamente relevante las puntuaciones de las escalas de respuesta clínica y de calidad de vida a los cuatro meses de seguimiento, comparado a placebo.

Evidencia de baja calidad proveniente de una comparación indirecta mencionada anteriormente en pacientes adultos con dermatitis atópica severa que no responden a terapias tópicas como primera o segunda opción de tratamiento sistémico, sugiere que dupilumab mejoraría desenlaces relacionados con la calidad de vida y prurito frente a azatioprina, mientras no habría diferencias para la calidad de vida y prurito frente a ciclosporina A y metotrexato.

Evidencia de baja calidad sugiere que dupilumab combinado con corticosteroides tópicos en pacientes adultos con dermatitis atópica severa que no responden a terapias tópicas y no controlados, intolerantes o con contraindicación a ciclosporina A y a otras terapias sistémicas disponibles, mejoría de manera clínicamente relevante las puntuaciones de las escalas de respuesta clínica y de calidad de vida a los cuatro meses de seguimiento comparado a otras terapias sistémicas disponibles.

Una guía de práctica clínica y dos consensos de expertos de Latinoamérica contempla el uso de dupilumab en dermatitis atópica de moderada a severa, al igual que otras alternativas, en quienes el tratamiento tópico no es suficiente y donde otros tratamientos sistémicos no han respondido o no son adecuados. Un consenso de expertos de Europa lo incluye en dermatitis atópica severa no controlados con terapias tópicas, mientras que otros dos consensos de Canadá y Australasia lo mencionan como una opción en enfermedad de moderada a severa. Ninguno de los países de Latinoamérica relevados da cobertura a la tecnología en la indicación evaluada, mientras que, dentro de los países de altos ingresos relevados, cinco dan cobertura y uno no la menciona.

En tres estudios de costo-efectividad proveniente de países de altos ingresos que comparan dupilumab contra cuidado estándar en adultos con dermatitis atópica de moderada a severa no controlados con terapias tópicas, resultó no costo-efectivo para los umbrales establecidos por esos países. Se considera una tecnología de alto costo.

## DUPILUMAB IN ATOPIC DERMATITIS NOT ADEQUATELY CONTROLLED WITH ATOPICAL THERAPY

### CONCLUSIONS

No studies directly comparing dupilumab with other systemic therapeutic options (cyclosporine A, methotrexate, azathioprine and mycophenolate mofetil) in moderate to severe atopic dermatitis not adequately controlled with topical therapies, as first line systemic therapy, have been found. Low quality evidence from an indirect comparison suggests that dupilumab would improve quality-of-life-related outcomes when compared to azathioprine, while there would not be differences in quality of life and pruritus versus cyclosporine A and methotrexate in adults with moderate to severe atopic dermatitis not adequately controlled with topical therapies, as first or second systemic treatment option.

High-quality evidence shows that dupilumab in combination with topical corticosteroids in adult patients with severe atopic dermatitis not responding to topical therapies and not adequately controlled, with intolerance to or contraindication for cyclosporine A (second systemic treatment option), clinically significantly improves scores in clinical response and quality of life scales after four-month follow up when compared with placebo.

Low-quality evidence from the already mentioned indirect comparison in adult patients with severe atopic dermatitis not responding to topical therapies as first or second systemic treatment of choice suggests that dupilumab would improve quality-of-life related outcomes and pruritus when compared to azathioprine, while there would be no differences in quality of life and pruritus versus cyclosporine A and methotrexate.

Low-quality evidence suggests that dupilumab in combination with topical corticosteroids in adult patients with severe atopic dermatitis not responding to topical therapies and not adequately controlled, with intolerance to or contraindication for cyclosporine A and other systemic therapies available, would clinically significantly improve the scores in clinical response and quality of life scales at four-month follow up when compared with other systemic therapies available.

One clinical practice guideline and two consensuses of Latin American experts consider the use of dupilumab in moderate to severe atopic dermatitis, as well as other alternatives, for those patients for whom topical treatment is not enough and in whom other systemic treatments have not responded or have not been adequate. One consensus of experts from Europe includes its use for severe atopic dermatitis controlled with topical therapies, while other two consensuses from Canada and Australasia mention it as an option in moderate to severe disease. No Latin American country covers this technology for the assessed indication, while of the high-income countries surveyed five cover it and one of them does not mention it.

In three cost-effectiveness studies from high-income countries comparing dupilumab with the standard of care in adults with moderate to severe atopic dermatitis not adequately controlled with topical therapies, it was not cost-effective for the thresholds defined by these countries. It is considered an expensive technology. None of the Latin-American countries surveyed cover this technology for the assessed indication, while among the high-income countries surveyed, five cover it and one does not mention it.

**To cite this document in English** Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Dupilumab in atopic dermatitis not adequately controlled with atopic therapy.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 793, Buenos Aires, Argentina. September 2020. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria pruriginosa crónica comúnmente asociada a un nivel sérico elevado de inmunoglobulina E (IgE) y antecedentes personales o familiares de atopia.<sup>1</sup> La misma describe un grupo de trastornos que incluyen eczema, asma y rinitis alérgica. La sensibilización a alérgenos del medio ambiente o de los alimentos también están asociados con el fenotipo de la dermatitis atópica pero no parecen ser un factor causante, sin embargo, podrían contribuir en un subgrupo de pacientes con enfermedad grave.<sup>1</sup>

La DA se observa con mayor frecuencia en niños, con ligera preponderancia al sexo femenino (1,3 a 1), pero también afecta a adultos. A nivel mundial se estima que la prevalencia de DA en niños, realizada por Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC, su sigla del inglés *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) en 2009, oscila entre el 0,9 al 22,5%.<sup>2</sup> Mientras que existen limitados datos sobre la prevalencia en adultos, ya que en la mayoría de los casos se basan en información de cuestionarios autoadministrados, que estiman que la misma ronda del 2 al 5 %.<sup>1,3</sup> En Argentina algunos centros de salud de las provincias de Córdoba, Rosario, Salta y Neuquén estimaron una prevalencia del 6,4% en la población de 6 a 7 años (0,9% para las DA graves) y del 7,2% en la población de 13 a 14 años (1,2% para las DA graves).<sup>4</sup>

En niños, la DA impacta significativamente en la calidad de vida y su familia, afectando su desarrollo y funcionamiento emocional y psicosocial.<sup>4</sup> Éstos suelen presentar alteraciones en sus vínculos familiares y sociales tanto por la apariencia provocada por la enfermedad como por la irritabilidad, los trastornos del sueño, la necesidad de mayor dedicación y tiempo en el cuidado personal.<sup>4</sup> La DA aparece generalmente antes de los cinco años de edad, y se estima que el 50% de los diagnosticados con DA podrían progresar a DA persistente durante la infancia.<sup>1</sup> En los adultos puede presentarse como una forma crónica y persistente de DA infantil o, con una menor frecuencia, de inicio en la adultez. Independientemente de esto, en la mayoría de los casos, en los mayores de 40 años suele limitar las actividades diarias, el funcionamiento psicosocial y/o el sueño, de un impacto negativo sobre la calidad de vida y es difícil de tratar.<sup>1</sup>

La sequedad de la piel y el prurito severo son los signos cardinales de la dermatitis atópica, aunque su presentación clínica es muy variable y depende de la edad y la actividad de la enfermedad.<sup>1</sup> Esta enfermedad posee un curso recurrente crónico durante meses a años, los pacientes con enfermedad leve pueden experimentar brotes intermitentes con remisión espontánea, pero los pacientes con dermatitis de moderada a severa rara vez desaparecen sin tratamiento. El diagnóstico de DA es clínico, basado en la historia, morfología y distribución de las lesiones de la piel y sus signos clínicos asociados.<sup>5</sup> Para la medición de la gravedad existen múltiples sistemas, los más frecuentemente empleados son el puntaje de gravedad de DA (SCORAD, su sigla del inglés *Scoring Atopic Dermatitis*), el índice de extensión y gravedad de DA (EASI, su sigla del inglés *Eczema Area and Severity Index*), la medida del eccema orientada al paciente (POEM, su sigla del inglés *Patient-Oriented Eczema Measure*), etc.<sup>3,6</sup> El SCORAD es el instrumento que evalúa tres aspectos: la extensión de la enfermedad, las características clínicas y los síntomas subjetivos, clasificando como leves a los puntajes menores de 25, moderados entre 25 y 50, y graves a los mayores a 50, donde su diferencia clínica mínimamente importante (DCMI) es de 8,7 puntos.<sup>4,5,7,8</sup> La escala EASI evalúa solo las lesiones visibles, y no los síntomas subjetivos, con puntuaciones que van de 0 a 72, donde puntuaciones más altas indican una mayor gravedad y con una

DCMI de 6,6 puntos; y la escala de POEM una medida compuesta de los síntomas informados por el paciente, incluido el efecto de los síntomas sobre el sueño, en una escala de 0 a 28 donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad y una DCMI de 3,4 puntos.<sup>5,8,9</sup>

El tratamiento no es curativo, sino que tiene como objetivo reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir exacerbaciones y minimizar los riesgos terapéuticos.<sup>4,6</sup> El mismo consiste en el cuidado e hidratación de la piel y el uso de preparaciones antiinflamatorias tópicas (corticoesteroides, inhibidores de calcineurina, crisaborole), pero los pacientes con enfermedad moderada a severa pueden requerir también fototerapia (PUVA) o tratamiento oral sistémico (glucocorticoides, ciclosporina A, metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo).<sup>5,6</sup> La ciclosporina A cuenta con estudios de buena calidad que han demostrado en poco tiempo una mejoría media del 50 al 95% en diferente escalas de gravedad clínica para pacientes con DA moderada a severa; metotrexato y azatioprina han demostrado en estudios pequeños de buena calidad que mejoran en un 48 y 43% la puntuación de SCORAD a las 24 semanas, respectivamente; y el micofenolato mofetilo en un estudio observacional pequeño ha demostrado igual mejoría en la escala SCORAD que ciclosporina A.<sup>3,6</sup>

Se postula el uso de dupilumab en dermatitis atópica moderada a severa no controlada con terapias tópicas, dado que tendría beneficios sobre la reducción de los síntomas y la mejora de la calidad de vida en estos pacientes.

## 2. Tecnología

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que inhibe las respuestas inducidas por las citocinas interleucina-4 e interleucina-13, incluida la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas e IgE.<sup>10,11</sup>

El tratamiento con dupilumab en adultos con DA consiste en una dosis inicial de 600 mg por vía subcutánea, para luego pasar a una dosis de 300 mg cada dos semanas.<sup>5,11</sup> Para pacientes pediátricos de menos de 60 kg la terapia inicial es de 400 mg por vía subcutánea y luego 200 mg cada dos semanas, mientras que para los de más de 60 kg la terapia inicial es de 600 mg y luego 300 mg cada dos semanas. Su terapia se puede combinar o no con corticoesteroides tópicos o inhibidores de calcineurina tópico en áreas y situaciones específicas.<sup>11</sup>

Dupilumab fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicina (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con DA moderada a severa no controlada con terapias tópicas o cuando éstas no son recomendables.<sup>12,13</sup> En 2020 la FDA y EMA ampliaron su empleo en pacientes desde los seis y doce años de edad, respectivamente.<sup>13,14</sup> La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina en 2019 autorizó la comercialización de su presentación de 300 mg.<sup>15</sup> Cabe señalar que para Argentina solo la ciclosporina A está aprobada en enfermedad severa, mientras que el metotrexato, la azatioprina y el micofenolato mofetilo no cuentan con aprobación por ANMAT para su uso en DA.<sup>16-19</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de dupilumab en dermatitis atópica de moderada a severa no controlada con terapias tópicos.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Dermatitis atópica moderada a severa no controlada con terapias tópicos (corticoesteroides, inhibidores de calcineurina y crisaborole).
<b>Intervención</b>	Dupilumab.
<b>Comparador</b>	Ciclosporina A, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo y placebo
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: mejora en las puntuaciones de las escalas de respuesta clínica y de calidad de vida. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

### 5. Resultados

Se incluyeron dos RS con MA, una MA en red, cuatro ECAs, un estudio de cohortes, siete GPC, tres evaluaciones económicas, y 14 informes de políticas de cobertura para dupilumab en dermatitis atópica.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

### 5.1 Eficacia y seguridad

No se encontraron estudios que compararan directamente dupilumab en niños, adolescentes o adultos con dermatitis atópica moderada a severa no controlados con terapias tópicos frente a las terapias sistémicas disponibles. Se mencionan a continuación, para adolescentes y adultos, la evidencia de dupilumab contra placebo y una comparación indirecta frente a terapias sistémicas en adultos.

#### Adultos

Agache y cols. publicaron en 2020 una RS con MA, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y el impacto económico de dupilumab tratamiento de adolescentes y adultos con DA de moderada a severa no controlados con terapias tópicos.<sup>20</sup> Se incluyeron siete estudios (n=1.845) tratados con dupilumab de 16 a 52 semanas, y donde uno de los estudios era en adultos con DA severa con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la ciclosporina A (de Bruin-Weller y cols, explicado más adelante). En adultos, dupilumab fue mejor que placebo para el puntaje SCORAD (DM -30,72; IC 95%: -34,65 a -26,79%) y para el EASI-75 (RR 3,09; IC 95%: 2,45 a 3,89). También fue mejor que placebo para el prurito, definido con una mejora de más de 4 puntos en la escala de calificación numérica de la escala de calificación numérica del prurito (PNRS, su sigla del inglés *pruritus numeric rating scale*) con un RR 2,96 (IC 95%: 2,37 a 3,70), presentó menor necesidad de medicación de rescate (RR 3,46; IC 95%: 2,79 a 4,30), mejor incidencia de trastornos del sueño (DM -7,29; IC 95%: -8,23 a -6,35), menor aparición de ansiedad y/o depresión (DM -3,08; IC 95%: -4,41 a -1,75) y una mejora en la calidad de vida (DM -4,80; IC 95%: -5,55 a -4,06). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los eventos adversos graves frente a placebo.

Wang y cols. publicaron en 2018 una RS con MA, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab frente a placebo en el tratamiento de adultos con DA de moderada a severa no controlados con terapias tópicos.<sup>21</sup> Se incluyeron seis ECAs de fase II y III frente a placebo (n=2.447), donde dupilumab fue administrado en dosis de 300mg semanal (dos estudios) o cada dos semanas (cuatro estudios), combinada o no con corticosteroides tópicos. Todos los estudios tenían como criterio de exclusión el uso de terapia sistémica para el tratamiento de DA dentro de las cuatro semanas antes de su inclusión. En los estudios con mayor número de casos considerados, el uso de inmunosupresores previos para el tratamiento de la DA fue del 23 al 33% en dos de ellos (SOLO 1 y 2, n=1.379) y del 74% en un estudio (LIBERTY AD CHRONOS, n=740). Para la definición de DA moderada a severa se utilizó un valor mayor a tres puntos en la evaluación global por el investigador (IGA, su sigla del inglés *Investigator's Global Assessment*) y un EASI mayor a doce, donde se incluyeron participantes con más de tres años de evolución de la enfermedad no controlados con terapia tópica o en los casos en que ésta haya sido inadecuada. Los desenlaces evaluados fueron el cambio frente a placebo del EASI, de la escala de calificación numérica del prurito (PNRS, su sigla del inglés *pruritus numeric rating scale*), del área superficial corporal afectada por DA, del índice dermatológico de calidad de vida (DLQI, su sigla del inglés *Dermatology Life Quality Index*), del IGA y eventos adversos. El análisis global mostró una mejora clínicamente significativa para dupilumab frente a placebo en EASI con una diferencia de medias (DM) equivalente a 38,87 puntos (IC 95%: 34,06 a 43,67) y una diferencia de medias

estandarizada (DME) de 0,89 puntos (IC 95%: 1,0 a 0,78;  $I^2=45\%$ ); en PNRS con una DM equivalente a 35,10 (IC 95%: 28,60 a 41,60) y DME de 0,81 (IC 95%: 0,96 a 0,66;  $I^2=70\%$ ); y en DLQI equivalente a una DM de 4,57 puntos (IC 95%: 3,87 a 5,22) y una DME de 0,78 (IC 95%: 0,89 a 0,66;  $I^2=53\%$ ). El tratamiento con dupilumab también se asoció con un aumento estadísticamente significativo frente a placebo en la proporción de pacientes que logran la IGA objetivo (RR=3,82; IC 95%: 3,23 a 4,51) y una incidencia similar de eventos adversos (RR=1,0; IC 95%: 0,96 a 1,04). Aunque los datos no se muestran, aplicando las dos dosis de dupilumab, obtuvieron la DCMI respecto al estado basal y placebo, superando la DCMI que es de 6,6 puntos para EASI, de 3 puntos para PNRS y 4 puntos para DLQI.<sup>8,9,22</sup> Los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron nasofaringitis, exacerbación de dermatitis atópica, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior.

Beck y cols. publicaron en 2020 los datos de seguimiento de un estudio de cohortes en curso (NCT01949311) que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab frente a placebo en adultos con DA, provenientes de ECAs de fase I-III.<sup>23</sup> Un total de 2.677 participantes fueron seleccionados provenientes de 15 ECAs, donde 347 (13%) alcanzaron la semana 148 (2,8 años), con dosis de 300 mg por semana y de 200 mg por semana. La discontinuación del tratamiento se observó en 1.325 (49,5%) de los participantes donde mayormente se debió en un 30,1% a la finalización del estudio. Los pacientes tenían permitido el uso medicación tópica, mientras que la sistémica solo se utilizaba en casos de rescate o discontinuación del tratamiento. A la fecha de análisis se informaron 270,1 eventos adversos cada 100 pacientes/año y 6,9 eventos adversos graves cada 100 pacientes/año. Los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyeron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, conjuntivitis, dolor de cabeza, herpes oral y reacciones en el lugar de la inyección. Para la semana 148 (n=347) se obtuvo una proporción de pacientes que logran la IGA 0-1 de 74,1%, un cambio respecto al estado basal de EASI de  $-29,2 \pm 14,2$ , una proporción de pacientes que alcanzan el EASI-50, EASI-75 y EASI-90 de 98,3, 96,6 y 87,9%, respectivamente, un cambio respecto al estado basal de máximo prurito de PNRS con  $-4,4 \pm 2,4$ . Sin embargo, no se mostraron los datos a las 148 semanas para el cambio porcentual respecto al estado basal de DLQI, aunque información a las 124 semanas muestra un cambio del puntaje medio de 14,7 a 2,9. Todas las escalas, salvo la escala IGA que todavía no fue determinada y la DLQI que es de 4 puntos, alcanzaron las DCMI respecto al estado basal definida como de 6,6 puntos en EASI y de 3 puntos en PNRS.<sup>8,9,22</sup> Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

Druker y cols. publicaron en 2020 una RS con MA en red, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos inmunomoduladores sistémicos en pacientes con DA de moderada a severa.<sup>24</sup> Para dupilumab se incluyeron siete ECAs de fase II y III frente a placebo (n=2.772), en adultos en dosis de 300mg semanal o cada dos semanas, combinada o no con corticosteroides tópicos. Todos los estudios tenían como criterio de exclusión el uso de terapia sistémica para el tratamiento de DA dentro de las cuatro semanas antes de su inclusión. Los resultados del MA en red (39 ECAs; n=6360) para el cambio en la calidad de vida (DLQI) a las 16 semanas demostró que dupilumab no fue diferente a ciclosporina a dosis bajas o altas y metotrexato, pero se mostró mejor a azatioprina DME de 0,7 (IC 95%: 0 a 1,3). Sin embargo, para el cambio en la picazón en la escala a las 16 semanas de tratamiento,

dupilumab no fue mejor a ningún tratamiento activo. El primer autor declaró tener conflicto del interés con productor de la tecnología.

Simpson y cols. publicaron en 2017 los datos referidos a calidad de vida de dos ECAs de fase III que evaluaron dupilumab, en dos dosis diferentes, frente a placebo en adultos con DA de moderada a severa.<sup>25</sup> Se incluyeron 1.379 pacientes, donde a las 16 semanas se obtuvieron diferencias en las puntuaciones de utilidad EQ-5D respecto al estado basal de 0,607 para la dosis de 300mg por semana y 0,629 para 300mg cada dos semanas, y 0,611 para placebo. El cambio promedio de mínimos cuadrados del EQ-5D respecto al estado basal en la semana 16 fue 0,031 con placebo, y fue significativamente mayor con dupilumab 0,207 y 0,210 para la dosis semanal y cada dos semanas, respectivamente, superando la DCMI de 0,082. Estos datos están en concordancia con Wang y cols., ya mencionado en el presente informe, y Cork y cols. que en 2019 publicaron otros datos referidos a la calidad de vida en estos estudios.<sup>21,26</sup> Este último reportó dupilumab en sus dos dosis mejoraron significativamente frente a placebo la picazón de la puntuación SCORAD y la medida de eczema orientada al paciente (POEM, su sigla del inglés *Patient-Oriented Eczema Measure*) a las 16 semanas de seguimiento.<sup>26</sup> Todas las escalas obtuvieron diferencias estadísticas y clínicas importantes respecto al estado basal de los participantes, superando las DCMI frente a placebo que es de 0,082 para EQ-5D y de 3,4 en POEM.<sup>27</sup> Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

#### *Adultos con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la ciclosporina A*

de Bruin-Weller y cols. publicaron en 2018 un ECA de fase III con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab con corticoesteroides tópico frente a placebo, en adultos con DA severa con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la ciclosporina A.<sup>28</sup> Un total de 325 participantes se aleatorizaron a recibir dupilumab cada dos semanas, dupilumab semanal y placebo, los mismos presentaban una media basal del puntaje de EASI de 31,1 a 31,7 y una media de IGA de 3. Entre el 76,4 al 78,5% de los mismos habían recibido inmunosupresores sistémicos para el tratamiento de DA (62,7 a 66,7% ciclosporina A; 6,5 a 11,8% metotrexato y 5,6 a 11,8% azatioprina). A la semana 16 un total de 62,6% de los participantes con dupilumab cada dos semanas, un 59,1% para dupilumab semanal y 29,6% para placebo alcanzaron el EASI-75, obteniéndose para las dos dosis de dupilumab diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. Todos los desenlaces secundarios como la reducción media de EASI, de PNRS, de SCORAD, del DLQI, del POEM, de la Escala de Ansiedad y Depresión de Hospital (HADS, su sigla del inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*) y el cambio porcentual del área superficial del cuerpo afectada presentaron diferencias estadísticamente y clínicamente importantes respecto al estado basal y placebo, superando las DCMI de 6,6 puntos en EASI, de 3 puntos en PNRS, de 8,7 para SCORAD, 4 puntos para DLQI y de 3,4 para POEM. Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

#### *Niños y adolescentes*

Simpson y cols. publicaron en 2019 un ECA de fase III con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en adolescentes, de entre 12 y 18 años, con AD de moderada a severa no controlados con terapias tópicas.<sup>29</sup> El estudio aleatorizaba a los participantes a recibir dupilumab 200 o 300 mg

(dependiendo el peso sea  $< 0 \geq$  a 60kg, respectivamente) cada dos semanas, dupilumab 300mg cada cuatro semanas o placebo. Se aleatorizaron un total de 251 pacientes con una edad media 14,5 años, un puntaje de EASI inicial medio de 35,5, con 46,2 % de los participantes con IGA 3 y 53,8 en IGA 4, y un puntaje medio de SCORAD de 70,3. Un total de 240 pacientes (95,6%) completaron el estudio, donde a la semana 16 los participantes que alcanzaron el 75% de mejora en la escala EASI respecto al estado basal (EASI-75) eran 34 (41,5%), 32 (38,1%) y 7 (8,2%) para dupilumab cada dos semanas y dupilumab cada cuatro semanas y para placebo. Las dosis de dupilumab cada dos semanas y cada cuatro semanas presentaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la proporción de participantes que alcanzaron el EASI-75 con 33,2% (IC 95%, 21,1% a 45,4%) y 29,9% (95% IC, 17,9% a 41,8%); y el EASI-50 con 48,0% (IC 95%: 35,3 a 60,8) y 41,8% (IC 95%: 29,0 a 54,6); en el cambio de puntaje medio de PNRS  $-2,2$  (IC 95%:  $-2,9$  a  $-1,4$ ) y  $-1,9$  ( $-2,7$  a  $-1,1$ ); el cambio de DLQI con  $-3,4$  (IC 95%:  $-5,0$  a  $-1,8$ ) y  $-3,7$  (IC 95%:  $-5,2$  a  $-2,2$ ); y del cambio de POEM con  $-6,3$  (IC 95%:  $-8,6$  a  $-4,0$ ) y  $-5,7$  (IC 95%:  $-8,2$  a  $-3,2$ ), respectivamente. Respecto los desenlaces EASI-50 y EASI-75, no existe una DCMI establecida. Todas las demás escalas obtuvieron diferencias estadísticamente importantes respecto a placebo, pero las escalas de EASI, SCORAD y POEM obtuvieron diferencias clínicamente relevantes superando las DCMI de 6,6 puntos en EASI, de 8,7 para SCORAD y de 3,4 para POEM. Mientras que las escala de PNRS y DLQI no alcanzaron su DCMI de 3 y 4 puntos, respectivamente.<sup>8,22</sup> Los participantes que recibieron dupilumab presentaron más casos de conjuntivitis con 9,8% (cada dos semanas), 10,8% (cada cuatro semanas) y 4,7% (placebo), y reacciones adversas en el sitio de inyección con 8,5% (cada dos semanas), 6,0% (cada cuatro semanas) y 3,5% (placebo). Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

Cork y cols. publicaron en 2019 los resultados de un ECAs de fase IIa y el seguimiento de su cohorte en un estudio de fase III con el objetivo de buscar la dosis y evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en adolescentes, de entre 12 y 18 años, con AD de moderada a severa.<sup>30</sup> En la fase IIa se incluyeron 40 adolescentes con una mediana de  $15 \pm 2$  y  $14 \pm 2$  años de edad, y un puntaje medio inicial de EASI de 35 y 29 para la dosis de 2 mg/kg o 4 mg/kg por semana (hasta un máximo de 300mg) de dupilumab, respectivamente. Mientras que en el estudio de seguimiento incluyó 36 participantes con un puntaje medio inicial de EASI de 26 y 21. A la semana 52 los participantes en la cohorte de seguimiento con dosis de 2 mg/kg y 4 mg/kg que presentaban un EASI-50 eran 16 (100%) y 16 (89%), mientras que para EASI-75 fueron 14 (88%) y 14 (78%), respectivamente. Respecto los desenlaces EASI-50 y EASI-75, no existe una DCMI establecida. Los eventos adversos reportados con más frecuencia a la semana 52 fueron la nasofaringitis con 16 casos (44%) y la exacerbación de DA con 13 casos (36%). Este estudio fue financiado por el productor de la tecnología.

Existen en estos momentos tres ECAs de fase II y III (NCT02407756, NCT02612454 y NCT03345914) que evalúan a seguridad, tolerabilidad y eficacia de dupilumab en participante pediátricos y adolescentes,  $\geq 6$  y  $< 18$  años, con AD moderada a severa, cuyos resultados aún no han sido publicados.<sup>31-33</sup>

## **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

Una ETS realizada por el Núcleo de Apoyo Técnico al Poder Judicial al Tribunal de Justicia del Estado Brasileiro de Ceará en 2019 y 2020 recomiendan en adultos con DA moderada a severa solo en casos donde el paciente no respondió a alguna de las terapias sistémicas disponibles como ciclosporina, metotrexato y micofenolato mofetilo.<sup>34,35</sup> La ETS publicada en 2018 por el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) recomienda el uso de dupilumab en segunda línea cuando no hay respuesta a por lo menos uno de los tratamientos sistémicos disponibles (ciclosporina A, metotrexato, azatioprina, o micofenolato mofetilo), o en primera línea si existe una contraindicación o intolerancia a uno de éstos, como una opción en pacientes adultos con DA moderada a severa y solo bajo el acuerdo de precios realizado con el productor de la tecnología. Este informe añade que el tratamiento debe detenerse si a la semana 16 el mismo no alcanza el EASI-50 o una reducción de cuatro puntos en la escala de DLQI respecto al estado basal.<sup>36</sup> La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) realizó en 2020 una ETS donde recomienda la inversión de dupilumab en adultos con DA moderada a severa pero bajo ciertos criterios.<sup>37</sup> Para acceder al tratamiento por un período inicial de seis meses, el paciente debe ser mayor a 12 años de edad, con una enfermedad no controlada la terapia tópica o cuando ésta no es aconsejables, y no estar controlados, ser refractarios o intolerantes a fototerapia, metotrexato y ciclosporina A.<sup>37</sup> El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) realizó una ETS en 2017 que concluye que el uso de dupilumab en adultos que tienen DA de moderada a severa y que no se controlan adecuadamente con la terapia tópica o para quienes la terapia tópica no es apropiada, existe una alta certeza de un pequeño beneficio neto para la salud frente la atención habitual con emolientes y con o sin el uso de tratamientos tópicos.<sup>38</sup> El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de Salud (IQWIG, su sigla del alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) realizó dos ETS en 2018 y 2020 donde concluye que dupilumab en adultos y adolescentes con DA de moderada a severa posee un beneficio agregado no cuantificable frente a fototerapia, corticoesteroides tópico y sistémicos, tacrolimus y ciclosporina A.<sup>39,40</sup>

### **5.3 Costos de la tecnología**

El costo del primer mes de tratamiento con dupilumab, teniendo en cuenta el precio de venta al público por vial para Argentina de aproximadamente ARS 89.521 (ARS, pesos argentinos agosto/2020), en adultos y pediátricos (no existe presentación para estos últimos en Argentina) con DA de moderada a severa sería de ARS 358.085, equivalente a USD 4.666 (USD, dólares estadounidenses agosto/2020).<sup>41</sup> A partir del segundo mes en adelante la terapia con dupilumab tendría un valor de ARS 179.042 equivalentes a USD 2.363.<sup>41,42</sup> El costo mensual de los comparadores para un adulto de 80kg se estima para ciclosporina A con dosis de 3mg/kg/día por vía oral en ARS 24.459, equivalentes a USD 335; para metotrexato dosis de 25mg por semana en ARS 360, equivalentes a aproximadamente USD 5; para azatioprina con dosis de 3mg/kg/día, de ARS 3.424, equivalentes a aproximadamente USD 47; para micofenolato mofetilo a 1,44 gr/día de ARS 6.093 equivalentes a aproximadamente USD 83.<sup>5,42-46</sup>

Un informe de costo-efectividad realizado por el productor de la tecnología a CADTH en 2020 arrojó que el tratamiento con dupilumab, a un costo por vial de CAD 959,94 (CAD, dólares canadienses)

equivalentes a ARS 53.116 (pesos argentinos agosto/2020), en mayores de 12 años con DA de moderada a severa y que no responde a terapia tópica, 1,26 años de vida ajustados a calidad y una tasa de costo-utilidad incremental sería de CAD 136.025, equivalentes a ARS 7.448.729 para dupilumab más cuidado estándar comparado con el cuidado estándar.<sup>42,47</sup> CADTH concluye que se requeriría un descuento del 54% en el costo del tratamiento para ser considerado costo efectivo para el umbral de CAD 50.000 establecidos para ese país.<sup>47</sup>

Zimmermann y cols. publicaron en 2018 un estudio de costo-efectividad desde la perspectiva del financiador que estimó que el dupilumab frente a cuidado estándar en adultos con DA de moderada a severa proporcionaba un adicional de 1,91 años de vida ajustados a calidad (AVAC) y una relación de costo-efectividad incremental (RCEI) de USD 124.500 (ARS 9.555.375 pesos argentinos agosto/2020).<sup>48</sup> El RCEI estimado fue menor para pacientes con DA severo respecto a los que tenían enfermedad moderada con USD 95.800 y USD 160.000 (ARS 7.352.650 y 12.280.000 pesos argentinos agosto/2020), respectivamente.<sup>42</sup>

ICER publicó en 2017 una ETS, previamente mencionada en este informe, donde realiza un estudio de costo-efectividad y un análisis de impacto presupuestario (AIP) para dupilumab frente al cuidado estándar en adultos con DA de moderada a severa.<sup>38</sup> El costo por AVAC adicional estimado para dupilumab en comparación con la atención habitual, fue de USD 101.800 (ARS 7.813.150 pesos argentinos agosto/2020). Según este estudio, el costo por AVAC adicional fue menor para DA severa con USD 78.300 (ARS 6.009.525 pesos argentinos agosto/2020) que aquellos con DA moderada con USD 130.800 (ARS 10.038.900 pesos argentinos agosto/2020). Los resultados del AIP desde la perspectiva del sistema de salud estadounidense a cinco años, utilizando precios mayoristas y sin descuento, el dupilumab obtuvo un costo adicional por paciente de aproximadamente USD 22.300 (ARS 1.711.525 pesos argentinos agosto/2020). Mientras que cuando se le aplican descuentos, el costo promedio por paciente se estimó en UDS 18.400 (ARS 1.412.200 pesos argentinos agosto/2020).<sup>38,42</sup>

#### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Sociedad Argentina de Dermatología publicó en 2020 un consenso para el diagnóstico y tratamiento de la DA con el apoyo editorial del productor de la tecnología.<sup>49</sup> El mismo hace una propuesta para el uso de la tecnología en adultos con DA severa, que evidencian falta de respuesta a los tratamientos tópicos y con una respuesta inadecuada o insuficiente y/o aparición de efectos colaterales o contraindicaciones para ciclosporina o fototerapia, o alternativamente tratamientos fuera de autorización.<sup>49</sup> El Consenso europeo de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (EADV, su sigla del inglés *European Academy of Dermatology and Venereology*) publicado en 2018 recomienda al dupilumab, junto con emolientes o antiinflamatorios tópicos según necesidad, en DA severa (SCORAD>50 o eczema persistente), en quienes el tratamiento tópico no es suficiente y otros tratamientos sistémicos no son aconsejables.<sup>5</sup> El consenso del Colegio Mexicano de Inmunología

Clínica de 2018 lo recomienda en cuarta línea en pacientes con DA moderada a grave y sin control luego de tres meses de tratamiento con ciclosporina A o con eventos adversos o contraindicación a esta.<sup>50</sup> La GPC del Colegio Japonés de Dermatología publicada en 2018 para la DA, no menciona al dupilumab como tampoco a la mayoría de los tratamientos sistémicos disponibles.<sup>51</sup> El consenso de la Asociación Canadiense de Dermatología (ACD, su sigla del inglés *Canadian Dermatology Association*) menciona al dupilumab entre las terapias sistémica para el tratamiento de DA moderada a severa.<sup>52</sup> La GPC de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica recomienda el uso de dupilumab en adultos para el tratamiento de la DA moderada a severa que no ha respondido al uso de otras terapias sistémicas (ciclosporina A, metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo).<sup>53</sup> El consenso del Colegio de Dermatólogos de Australasia (su traducción del inglés, *Australasian College of Dermatologists*) recomienda al dupilumab como una opción en DA de moderada a severa que no estén controlados con terapias tópicas.<sup>54</sup> Los consensos de Argentina, México, Canadá y Australasia fueron financiados por el productor de la tecnología, mientras que en el consenso europeo y la GPC japonesa los autores mencionan tener conflictos de interés con el productor de la tecnología.

Ninguna política de cobertura relevada en Argentina y Latinoamérica menciona o no cubre el tratamiento con dupilumab.<sup>55-62</sup> De las políticas de cobertura de los países de altos ingresos relevados solo Estados Unidos no la menciona.<sup>63</sup> Australia da cobertura a dupilumab en mayores a 12 años con DA severa no controlada con terapias tópica, solo sí existe una reducción de precio efectiva por parte del productor.<sup>64</sup> Alemania la cubre en mayores de 12 años con DA de moderada a severa que ha tenido como terapias previas de dos a cuatro de corticoesteroides tópicos, tacrolimus tópico, terapia UV (UVA1/NB-UVB2), glucocorticoides sistémicos (solo a corto plazo como parte de una terapia de recaída) y ciclosporina A.<sup>65,66</sup> Reino Unido da cobertura en adultos con DA de moderada a severa que no hayan respondido a al menos una terapia sistémica (ciclosporina A, metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo) o en caso de contraindicación o intolerancia a éstos, y si la compañía proporciona el acuerdo comercial estipulado. Ambos explicitan que la continuación del tratamiento estará supeditada a la respuesta clínica a las 16 semanas.<sup>36</sup> Francia da cobertura a dupilumab en pacientes mayores a 12 años con DA moderada a severa que no respondan a terapias tópicas y no respondan, sean intolerantes o no candidatos a ciclosporina A.<sup>67,68</sup> Canadá recomienda la financiación de la tecnología bajo los criterios explicados anteriormente en este informe solo si el productor ofrece una reducción del precio de venta, donde el organismo estima que debe ser del 54%.<sup>69</sup> Dentro de los financiadores privados de salud de Estados Unidos relevados, solo Aetna cubre el tratamiento para el tratamiento de la DA de moderada a severa en mayores de 12 años de edad con una superficie corporal afectada mayor o igual al 10% o cuando algunas áreas sensibles del cuerpo están afectadas.<sup>70</sup> Para acceder al tratamiento, el paciente también tiene que haber tenido una respuesta inadecuada al tratamiento con un corticosteroide tópico de alta potencia o un inhibidor tópico de calcineurina en los últimos seis meses, o si existen contraindicaciones o intolerancias previas a los mismos.<sup>70</sup> Anthem y Cigna también brinda cobertura al igual que Aetna, pero exige además que los pacientes hayan tenido terapia previa con inmunomoduladores sistémicos.<sup>71,72</sup>

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiador o Institución	País	Año	Dupilumab en DA moderada a severa no controlada con terapias tópicas
Políticas de Cobertura	<b>ARGENTINA</b>				
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>55,56</sup>	Argentina	2004/2016	NM*/NM*
	<b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>				
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>57</sup>	Brasil	2020	NM
		Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>58</sup>	Brasil	2020	NM
		Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>62</sup>	Chile	2016	NM*
		POS (#) <sup>59</sup>	Colombia	2020	No
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>60</sup>	México	2017	NM*
		Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>61</sup>	Uruguay	2020	NM*
	<b>OTROS PAÍSES</b>				
		Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>65,66</sup>	Alemania	2020	Si
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>64</sup>	Australia	2020	Si
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>69</sup>	Canadá	2020	Si
		Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>67,68</sup>	Francia	2020	Si
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>63</sup>	EE.UU.	2020	NM
		Aetna <sup>70</sup>	EE.UU.	2020	Si
		Anthem <sup>72</sup>	EE.UU.	2020	Si
		Cigna <sup>71</sup>	EE.UU.	2020	Si
		National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>36</sup>	Reino Unido	2018	Si
Guías de práctica		Sociedad Argentina de Dermatología <sup>49</sup>	Argentina	2020	Si†
		European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <sup>5</sup>	Europa	2019	Si†
		Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica <sup>73</sup>	Colombia	2018	Si
		Colegio Japonés de Dermatología <sup>51</sup>	Japón	2018	NM†
		Canadian Dermatology Association <sup>74</sup>	Canadá	2018	Si†
		Colegio Mexicano de Inmunología Clínica <sup>50</sup>	México	2018	Si†
		Australasian College of Dermatologists <sup>54</sup>	Australasia	2018	Si†

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización, o debido a que la tecnología no se encuentra autorizada para su comercialización en el país. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo. †Con apoyo financiero o conflicto de interés por parte productor de la tecnología.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Sanofi, Sociedad Argentina de Dermatología, Asociación Argentina de Dermatología, Sociedad Argentina de Pediatría, Asociación Argentina de Dermatología Pediátrica y a la Asociación de Dermatitis Atópica Argentina.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Dupilumab en dermatitis atópica no controlada con terapia tópica**

Actualización del documento N° 754

Fecha de realización: Septiembre del 2020

ISSN 1668-2793

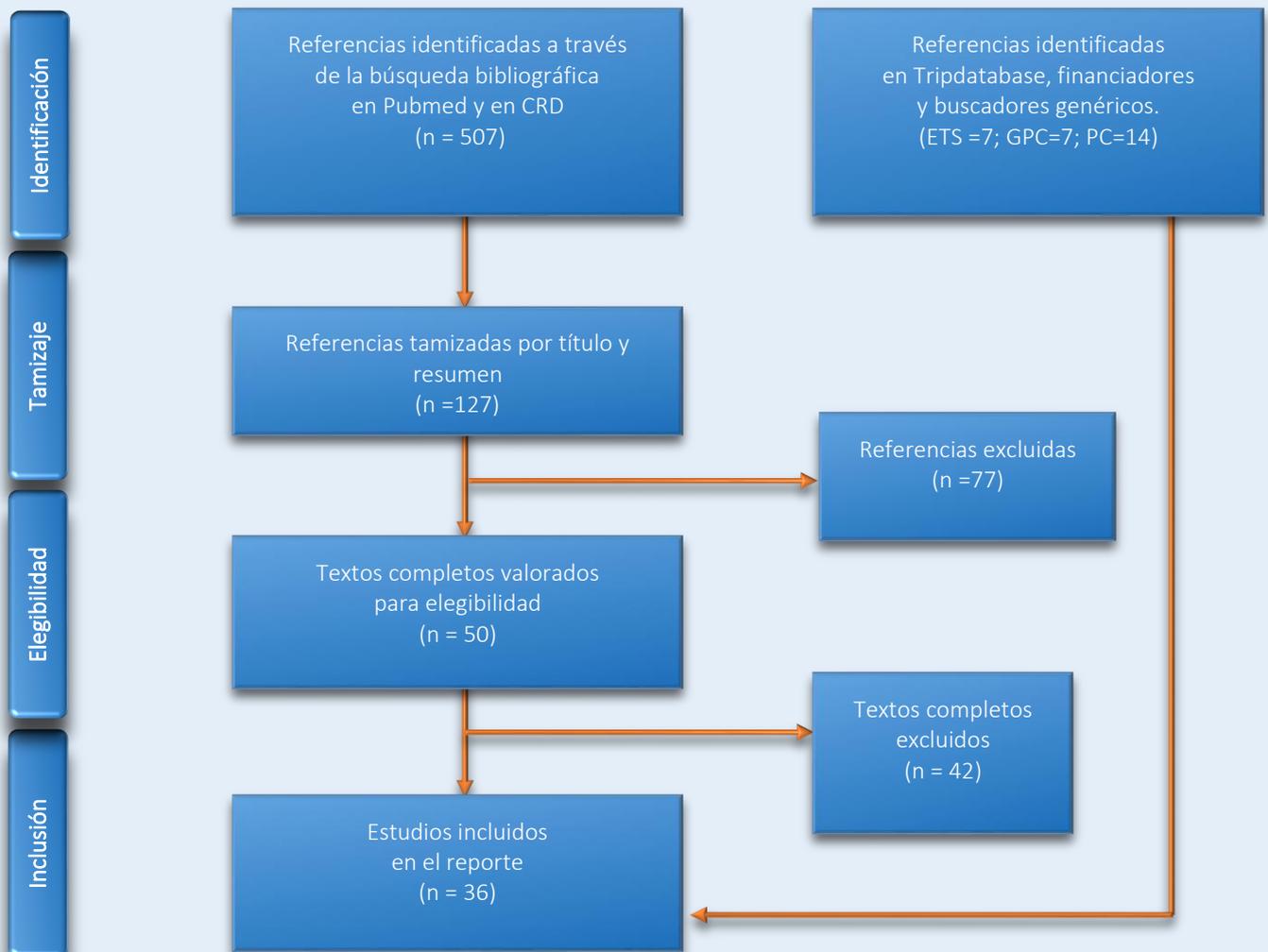
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 7 de agosto del 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Dermatitis, Atopic[Mesh] OR Atopic Dermatit\*[tiab] OR Atopic Neurodermatit\*[tiab] OR Disseminated Neurodermatit\*[tiab] OR Atopic Eczema[tiab] OR Infantil Eczema[tiab]) AND (Dupilumab[Supplementary Concept] OR Dupixent[tiab] OR Dupilumab[tiab])

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato****A) Calidad de la evidencia**

Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

**B) Beneficio neto**

Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

§**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver:

[www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Dupilumab combinado con corticoesteroides tópicos en adultos con dermatitis atópica severa.

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Adultos (mayores a 18 años) con dermatitis atópica y que presente las siguientes condiciones:

- Enfermedad severa definida como un puntaje en la escala de SCORAD mayor a 50 puntos y un puntaje en la escala EASI mayor a 21 puntos
- Haber tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la terapia tópica. La respuesta inadecuada a la terapia tópica consiste en el uso de un corticoesteroide de alta potencia o un inhibidor de calcineurina en los últimos seis meses sin respuesta manifiesta.
- Haber tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a ciclosporina A, azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetilo.

En caso que su institución no financie medicamentos para indicaciones fuera de prospecto, también se podrá utilizar en casos de respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a ciclosporina A.



### DOSILOGÍA, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dupilumab en adulto la terapia inicial es de 600 mg y luego 300 mg cada dos semanas, combinado con corticoesteroides tópicos. Se requiere una reevaluación a los cuatro meses de iniciado el tratamiento.

- Criterio de mantenimiento: se solicita una mejoría clínicamente significativa respecto a la línea de base en las escalas de EASI (mayor a 6,6 puntos) o SCORAD (mayor a 8,7 puntos), o haber alcanzado el EASI-75 a los tres meses de tratamiento.
- Criterios de suspensión: reacciones de hipersensibilidad a dupilumab o sus excipientes o eventos adversos intolerables.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de los tratamientos con dupilumab el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: Documentación de diagnóstico de dermatitis atópica y estadificación por un especialista, resumen de historia clínica que especifique terapias tópicas y sistémicas previas con detalle de su duración y justificación de fallo terapéutico. El tratamiento debe ser indicado y monitoreado por un profesional especialista en dermatitis atópica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. William WL, William H, Dellavalle Robert P, Levy M, Joseph F, Rosamaria C. UpToDate. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
2. Giachetti A, Greco MF, Scacchi, María Florencia Flores RM, Castro C. Comité Nacional de Dermatología de Argentina. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-nacional-de-dermatitis-at-oacutepica-2013.pdf>. Published 2013. Accessed August 7, 2020.
3. Berger TGJF, Levy ML, Dellavalle RP, Corona R. UpToDate. Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
4. Giachetti A, Greco MF, Scacchi, María Florencia Flores RM, Castro C. Comité Nacional de Dermatología de Argentina. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica. 2013.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, 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(6):850-878. doi:10.1111/jdv.14888
6. Weston WL, Howe W, Dellavalle RP, Levy ML, Fowler J, Corona R. UpToDate. Treatment of atopic dermatitis (eczema). www.uptodate.com. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
7. Stalder JF, Taieb A, Atherton DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index: Consensus report of the european task force on atopic dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31. doi:10.1159/000247298
8. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(1):99-106. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
10. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2019;(September):5-14. doi:10.1111/cea.13491
11. IBM Micromedex®. Dupilumab. www.micromedexsolutions.com. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
12. U.S Food & Drug Administration (FDA). Dupilumab. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761055lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf). Published 2017. Accessed August 7, 2020.
13. European Medicines Agency (EMA). Dupilumab. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
14. U.S Food & Drug Administration (FDA). Dupilumab. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761055s015s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761055s015s017lbl.pdf). Published 2020. Accessed August 7, 2020.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5564/19. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Julio\\_2019/Dispo\\_MSYDS\\_5564-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2019/Dispo_MSYDS_5564-19.pdf). Published 2019. Accessed August 7, 2020.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5097/15. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Junio\\_2015/Dispo\\_5097-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2015/Dispo_5097-15.pdf). Published 2015. Accessed August 7, 2020.
17. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 7359/13. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2013/Dispo\\_7359-13.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7359-13.pdf). Published 2013. Accessed August 7, 2020.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 2085/15. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2015/Dispo\\_2085-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2015/Dispo_2085-15.pdf). Published 2015. Accessed August 7, 2020.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 10545/15. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Diciembre\\_2015/Dispo\\_10545-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Diciembre_2015/Dispo_10545-15.pdf). Published 2015. Accessed August 7, 2020.
20. Agache I, Song Y, Posso M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. July 2020. doi:10.1111/all.14510
21. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190-198. doi:10.1016/j.jdermsci.2018.01.016

22. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the dermatology life quality index (DLQI): Further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33. doi:10.1159/000365390
23. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):567-577. doi:10.1007/s40257-020-00527-x
24. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2020;156(6):1-10. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0796
25. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(2):243-248. doi:10.1007/s13555-017-0181-6
26. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat*. 2019. doi:10.1080/09546634.2019.1612836
27. Luo N, Johnson JA, Coons SJ. Using instrument-defined health state transitions to estimate minimally important differences for four preference-based health-related quality of life instruments. *Med Care*. 2010;48(4):365-371. doi:10.1097/MLR.0b013e3181c162a2
28. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, 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 t. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-1101. doi:10.1111/bjd.16156
29. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2019;10591:1-13. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336
30. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2019:85-96. doi:10.1111/bjd.18476
31. Clinicaltrials.gov. A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged ≥6 to <18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema). NCT02407756.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02407756.&cntry=&state=&city=&dist=>. Published 2016. Accessed August 7, 2020.
32. Clinicaltrials.gov. Study to Assess the Long-term Safety of Dupilumab Administered in Participants ≥6 Months to <18 Years of Age With Atopic Dermatitis (AD). NCT02612454.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02612454&cntry=&state=&city=&dist=>. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
33. Clinicaltrials.gov. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants ≥6 to <12 Years With Severe Atopic Dermatitis (AD). NCT03345914.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03345914&cntry=&state=&city=&dist=>. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
34. Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário (NAT-JUS). Nota técnica avaliação tecnológica em saúde No 397. <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2020/04/dupilumabe-dupixent-para-tratamento-de-dermatite-atopica.pdf>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
35. Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário (NAT-JUS). Nota técnica avaliação tecnológica em saúde No 329. <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2019/10/dupilumabe-dupixent-para-tratamento-de-dermatite-atopica-severa.pdf>. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534>. Published 2018. Accessed August 7, 2020.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab. <https://www.cadth.ca/dupilumab-0>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
38. Institute for Clinical and Economic Review. Dupilumab and Crisaborole for Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value. [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/10/MWCEPAC\\_ATOPIC\\_EVIDENCE\\_REPORT\\_051217.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/10/MWCEPAC_ATOPIC_EVIDENCE_REPORT_051217.pdf). Published 2017. Accessed August 7, 2020.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopic dermatitis). Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-63-dupilumab-atopic-dermatitis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-sgb-v.8671.html>. Published 2018. Accessed August 7, 2020.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopic dermatitis in adolescents) - Addendum to Commission A19-75. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-01-dupilumab-atopic-dermatitis-in-adolescents-addendum-to-commission-a19-75.12857.html>. Published 2020.
41. Kairos web. Dupilumab. <https://ar.kairosweb.com/?s=dupilumab>. Published 2019. Accessed August 7, 2020.
42. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
43. Kairos web. Ciclosporina A, Sandimmun®. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-sandimmun-neoral-6006/>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
44. Kairos web. Metotrexato Dosa®. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-metotrexato-dosa-10917/>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
45. Kairos web. Azatioprina Raffo®. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-azatioprina-raffo-4839/>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
46. Kairos web. Micofenolato mofetil Varifarma®. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-micofenolato-mofetil-varifarma-18612/>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab (Dupixent). Pharmacoeconomic report. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0636-dupixent-pharmacoeconomic-review-report.pdf>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
48. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):750-756.
49. Máspero J, Cabrera H, Arduso L. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Dermatitis Atópica 2019. [https://alergia.org.ar/pdfs/guias\\_argentinas\\_dermatitis\\_atopica\\_2019.pdf](https://alergia.org.ar/pdfs/guias_argentinas_dermatitis_atopica_2019.pdf). Published 2020. Accessed August 7, 2020.
50. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, et al. Mexican Consensus on the Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in Adolescents and Adults. Vol 65.; 2018. doi:10.29262/ram.v65i6.526
51. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019;1-49. doi:10.1111/1346-8138.15090
52. Hong C, Gooderham MJ, Albrecht L, et al. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section V: Consensus Statements on the Assessment and Management of Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(1\_suppl):30S-35S. doi:10.1177/1203475418803625
53. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/guia\\_de\\_practica\\_clinica\\_dermatitis\\_atopica\\_oct\\_2018.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/guia_de_practica_clinica_dermatitis_atopica_oct_2018.pdf). Published 2018.
54. Smith S, Baker C, Gebauer K, et al. Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus. *Australas J Dermatol*. August 2019. doi:10.1111/ajd.13124
55. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.sssalud.gov.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004. Accessed August 7, 2020.
56. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. <https://www.boletinoficial.gov.ar/detalleAviso/primera/152932/20161028>. Published 2016. Accessed August 7, 2020.
57. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Dupilumab. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=dupilumab&searchphrase=all>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
58. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dupilumab. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=dupilumab&f=1>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
59. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Dupilumab. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4sIAAAAAAEAGNgZGBg%2BA8EIBoE2EAMueT8IMz0ffTzU3MjtaTS4sLS1JRE25TSgysc0tzEJG4A4IGoTzYAAAA%3D>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
60. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION\\_2017\\_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf). Published 2017. Accessed August 7, 2020.

61. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Dupilumab. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/dupilumab>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
62. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep\\_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf). Published 2016. Accessed August 7, 2020.
63. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Dupilumab. [https://www.cms.gov/cms-search?search=dupilumab&field\\_date%5Bmin%5D=&field\\_date%5Bmax%5D=&sort\\_by=search\\_api\\_relevance&items\\_per\\_page=10](https://www.cms.gov/cms-search?search=dupilumab&field_date%5Bmin%5D=&field_date%5Bmax%5D=&sort_by=search_api_relevance&items_per_page=10). Published 2020. Accessed August 7, 2020.
64. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Dupilumab. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/dupilumab-injection-300-mg-in-2-ml-single-use-pre-filled>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
65. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamento/Anexo XII: Dupilumab. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3314/>. Published 2018. Accessed August 7, 2020.
66. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de Medicamentos/ Anexo XII: Dupilumab (nueva aplicación: dermatitis atópica, adolescentes de 12 a <18 años). <https://www.g-ba.de/beschluesse/4172/>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
67. Haute Autorité de Santé (HAS). Dupilumab. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2865400/fr/dupixent-dupilumab-medicament-de-la-dermatite-non-corticoide](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865400/fr/dupixent-dupilumab-medicament-de-la-dermatite-non-corticoide). Published 2018. Accessed August 7, 2020.
68. Haute Autorité de Santé (HAS). Dupilumab. [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). Published 2020. Accessed August 7, 2020.
69. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab (Dupixent). Drug Expert Committee Recommendation. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636 Dupixent - CDEC Final Recommendation April 24%2C 2020 for posting.pdf>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
70. Aetna. Dupilumab. <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MUSC/Dupixent.html>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
71. Cigna. Dupilumab. <https://www.cigna.com/search?query=dupilumab>. Published 2020. Accessed August 7, 2020.
72. Anthem. Dupilumab. [https://www11.anthem.com/provider/noapplication/f0/s0/t0/pw\\_g368582.pdf](https://www11.anthem.com/provider/noapplication/f0/s0/t0/pw_g368582.pdf). Published 2020. Accessed August 7, 2020.
73. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. <https://revistasocolderma.org/content/guia-de-practica-clinica-gpc-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-dermatitis-atopica-en>. Published 2018. Accessed August 7, 2020.
74. Hong C, Gooderham MJ, Albrecht L, et al. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section V: Consensus Statements on the Assessment and Management of Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(1\_suppl):30S-35S. doi:10.1177/1203475418803625