

Mariarosanna De Fina, Janette Monzillo, Valeria Sgarbi, Rossella Centola, Barbara Andria, Antonio Consiglio, Mirna Magnani, Daniela Scala

Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

Analisi dell'efficacia e della sicurezza di Dupilumab nel trattamento della dermatite atopica: dai clinical trials alla real-life

INTRODUZIONE

La Dermatite atopica (*Atopic Dermatitis*, AD), anche nota come eczema atopico o neurodermite, è una malattia infiammatoria cronica della pelle ad eziopatogenesi multifattoriale che si contraddistingue, sul piano clinico, per lesioni eczematose intensamente pruriginose ad evoluzione cronico-ricorrente, xerosi ed iperreattività cutanea, ed è comunemente associata ad altri disturbi atopici/allergici.¹ Sebbene la fisiopatologia dell'AD non sia completamente nota, numerosi studi hanno dimostrato che la predisposizione genetica, la rottura della barriera epidermica e la disregolazione del sistema immunitario rappresentano alcune delle componenti critiche. Una barriera cutanea danneggiata può rappresentare, infatti, il fattore scatenante lo sviluppo della "marcia atopica", tipica progressione delle manifestazioni cliniche del paziente allergico, che porta ad un'ulteriore infiammazione della pelle e sensibilizzazione allergica. Inoltre, le citochine di tipo 2, l'interleuchina 17 e l'interleuchina 22 contribuiscono alla disfunzione della barriera cutanea e allo sviluppo dell'AD.²

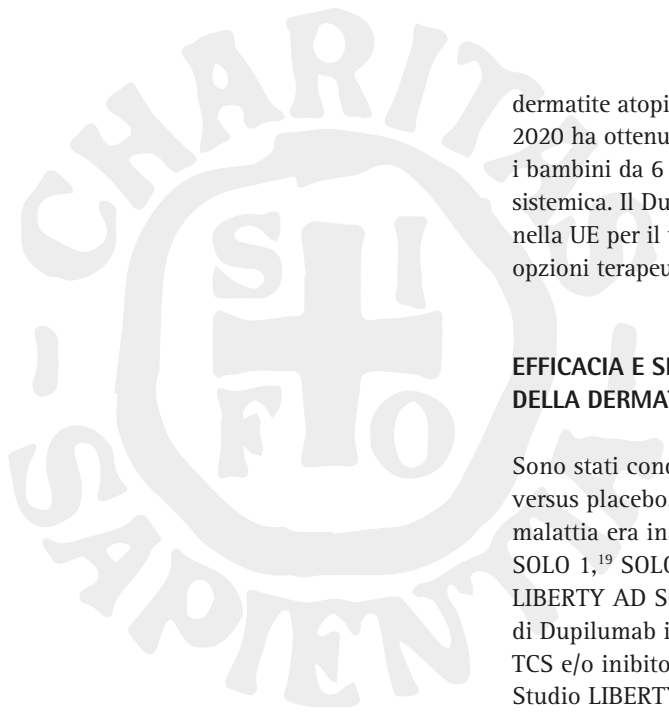
Sebbene l'esatta epidemiologia non sia del tutto chiara, l'AD colpisce un numero significativo di persone con diversi livelli di gravità: in Europa e negli Stati Uniti, dati recenti suggeriscono che la prevalenza di AD sia maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile e tende a diminuire con l'avanzare dell'età, infatti, tra i bambini è di circa il 20% e, tra gli adulti, varia tra il 7% e il 14%, con variazioni sostanziali tra i Paesi.³⁻⁴

A causa del prurito e delle lesioni, spesso localizzate in zone sensibili e visibili, l'AD compromette pesantemente la qualità di vita dei pazienti, causando disturbi del sonno,⁵ effetti a livello psicologico e comportamentale,⁶ difficile resa scolastica/bassa produttività lavorativa,⁷ a cui si associa un aumento dell'impiego delle risorse sanitarie.⁸

La patologia può presentare differenti gradi di severità, che può essere stimata da specifiche scale, quali, ad esempio, SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), EASI (*Eczema Area and Severity Index*), IGA (*Investigator's Global Assessment*).⁹⁻¹⁰

Essendo una malattia cronica, la AD richiede dei trattamenti a lungo termine¹ come terapia corticosteroidica topica (*topical corticosteroids*, TCS) e orale; terapia ultravioletta; immunosoppressione sistemica. A causa dei rischi per la sicurezza o per la mancanza di dati di efficacia a lungo termine, queste terapie sono poco raccomandate, soprattutto nel trattamento della fase cronica.¹¹⁻¹⁸

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il recettore alfa dell'interleuchina (IL)-4, in grado di inibire la trasmissione del segnale di IL-4 e di IL-13, determinanti nel guidare le risposte infiammatorie di tipo 2 in patologie quali la AD, l'asma o la rinite allergica. Prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovarian*, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante, l'uso del Dupilumab, già approvato per l'utilizzo negli adulti con



dermatite atopica da moderata a grave candidati alla terapia sistemica, nel dicembre 2020 ha ottenuto l'estensione dell'autorizzazione nell'Unione Europea per includere i bambini da 6 a 11 anni con dermatite atopica grave candidati alla terapia sistemica. Il Dupilumab rappresenta, ad oggi, l'unico farmaco sistemico approvato nella UE per il trattamento di questi pazienti, per i quali finora esistevano poche opzioni terapeutiche, dato il solo impiego di prodotti per uso topico.

EFFICACIA E SICUREZZA DI DUPILUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA NEGLI STUDI CLINICI REGISTRATIVI

Sono stati condotti quattro principali studi randomizzati, controllati Dupilumab versus placebo, di fase 3, in pazienti adulti con AD da moderata a grave, la cui malattia era inadeguatamente controllata dal trattamento topico: LIBERTY AD SOLO 1,¹⁹ SOLO 2,¹⁹ CHRONOS,²⁰ CAFE.²¹

LIBERTY AD SOLO 1¹⁹ e SOLO 2¹⁹ sono studi che si basano sulla somministrazione di Dupilumab in monoterapia in pazienti che non hanno ricevuto in concomitanza TCS e/o inibitori della calcineurina durante il trattamento con Dupilumab. Nello Studio LIBERTY AD CHRONOS, invece, i pazienti hanno ricevuto TCS e/o inibitori della calcineurina durante il trattamento con Dupilumab. Nello Studio LIBERTY AD CAFE, sono stati inclusi i pazienti con risposta inadeguata o intolleranza alla ciclosporina A (CsA) o il cui trattamento con CsA era clinicamente sconsigliabile; permesso, invece, era l'uso concomitante di TCS.¹⁹⁻²¹

Tali studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di Dupilumab per il trattamento della AD con sicurezza tollerabile; è stato tuttavia rilevato che l'incidenza della congiuntivite è risultata maggiore nei pazienti con AD in trattamento con Dupilumab.²²

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Dupilumab in pazienti adulti con AD, da moderata a grave, sono state dimostrate in uno studio in aperto fino a 76 settimane²³ o 3 anni.²⁴ Le analisi dei risultati di laboratorio condotte in tre studi (LIBERTY AD SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) e su 2.677 pazienti adulti trattati per più di tre anni hanno dimostrato che l'uso prolungato del Dupilumab non causa modifiche nei parametri biochimici di laboratorio e risulta accettabilmente sicuro anche nei bambini con AD di grado moderato e/o severo.²⁴⁻²⁸

Analisi condotte negli studi clinici registrativi rivelano, però, evidenze discordanti sull'uso a lungo termine del Dupilumab. Lo studio di Worm e colleghi riporta, ad esempio, che successivamente alla 16esima settimana di trattamento con Dupilumab alla dose di 300 mg ogni 2 settimane in alcuni pazienti si verifica una riduzione della risposta e si sviluppano anticorpi neutralizzanti versus Dupilumab, che possono causare forme complesse di immunità e determinare un aumento della clearance del farmaco stesso.²⁹⁻³²

Recentemente Bangert e collaboratori hanno evidenziato popolazioni di cellule immunitarie specifiche, cellule dendritiche mature, cellule T helper (TH2A e Tc2), che persistevano fino a 1 anno dopo il miglioramento clinico ottenuto con Dupilumab, pur essendo assente nei controlli sani. I loro dati suggeriscono che è necessario più di 1 anno affinché il trattamento con Dupilumab porti a remissione immunologica anche dopo aver ottenuto un miglioramento clinico.³³

EFFICACIA E SICUREZZA DI DUPILUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA IN REAL-LIFE

Diversi studi di *real-life* riportati nella letteratura più recente dimostrano la sicurezza e la tollerabilità di Dupilumab a lungo termine. Un'attenta revisione

della letteratura condotta da Kamata e colleghi³⁴ evidenzia ben 27 studi a riguardo (Tabella I).

La congiuntivite, nonostante rappresenti l'evento avverso maggiormente riscontrato nei pazienti trattati con Dupilumab a lungo termine, nella maggior parte dei casi non pregiudica la prosecuzione del trattamento.

Tabella I. Studi di real life a supporto della sicurezza di Dupilumab nel trattamento della AD.³⁴

Autore	Paese	Durata dello studio (settimane)	Numero di pazienti	EASI-75, %	ADR, n pazienti
Ariens et al	Olanda	16	138	62	Congiuntivite, 34
Ariens et al	Olanda	52	210	70,3	Congiuntivite, 34
Harmario-Hita et al	Spagna	24	70	ND	Congiuntivite, 6
Faiz et al	Francia	15	241	48,8	Congiuntivite, 84
Fargnoli et al	Italia	16	109	60,6	Congiuntivite, 18
Fargnoliet al	Italia	48	1009	81,9	Congiuntivite, 21
Ferrucci et al	Italia	16	117	72,7	Blefarocongiuntivite, 14; psoriasi, 1
Jang et al	Korea	16	101	63,6	Eritema facciale, 9 Congiuntivite, 5
Jo et al	Canada	16	93	ND	
Jo et al	Canada	52	52	ND	Congiuntivite, 21
Klim et al	Canada	ND	34	ND	Rinofaringite, 4 Congiuntivite, 4
Kreeshan et al	Gran Bretagna	30	164	75,31	Congiuntivite, 9
Matsutani et al	Giappone	16	53	ND	Congiuntivite, 15
Nettis et al	Italia	16	123	65,6	Congiuntivite, 35
Nettis et al	Italia	16	543	81,5	Congiuntivite, 12
Olesen et al	Danimarca	12	43	63,3	Congiuntivite, 7
Patruno et al	Italia	16	276	ND	Congiuntivite e flushin, 61
Patruno et al	Italia	52	105	ND	Congiuntivite e dolore al sito di iniezione, 30
Quint et al	Austria	52	94	71,4	Rosacea, 5
Ribero et al	Italia	16	128	88	Congiuntivite, 8
Sears et al	Gran Bretagna	52	100	63,3	Reazioni avverse oftalmiche, 7
Tauber et al	Francia	16	19	ND	Congiuntivite, 5
Tavecchio et al	Italia	52	221	83,33	Nessuna
Uchida et al	Giappone	12	22	ND	Congiuntivite, 8
Wang et al	Stati Uniti	ND	77	ND	Sindrome dell'occhio secco, 8 Congiuntivite, 6 Cheratite, 3
Yamauchi et al	Giappone	32	40	72,5	Congiuntivite, 5

ND= Non descritto

DUPILUMAB TRA INNOVATIVITÀ E PRATICA CLINICA

Nell'Agosto 2018, Dupilumab è stato rimborsato dall'AIFA per il trattamento della AD grave con EASI ≥ 24 in pazienti adulti, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato. Il prodotto è stato, inoltre, classificato dall'AIFA come "innovativo" fino al 07/09/2021.³⁵⁻³⁶

Un simile riconoscimento del valore clinico è stato raggiunto da Dupilumab anche in altri Paesi Europei per l'indicazione AD. In Germania (Giugno 2018), il Federal Joint Committee (G-BA) ha assegnato a Dupilumab lo status di farmaco a "considerabile valore aggiunto". In Francia (Luglio 2018), la Commissione di Trasparenza ha assegnato un punteggio di ASMR III (miglioramento "moderato" del beneficio clinico). Infine, il NICE (Agosto 2018) ha espresso una raccomandazione favorevole all'uso di Dupilumab per i pazienti con DA che non hanno risposto ad almeno un'altra terapia sistemica, inclusi la ciclosporina, il metotrexato, il micofenolato mofetile e l'azatioprina, o quando questi sono controindicati o non tollerati.³⁷

Nel Dicembre 2020, Dupilumab ha ricevuto l'estensione dell'uso per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave, negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni eleggibili per la terapia sistemica.

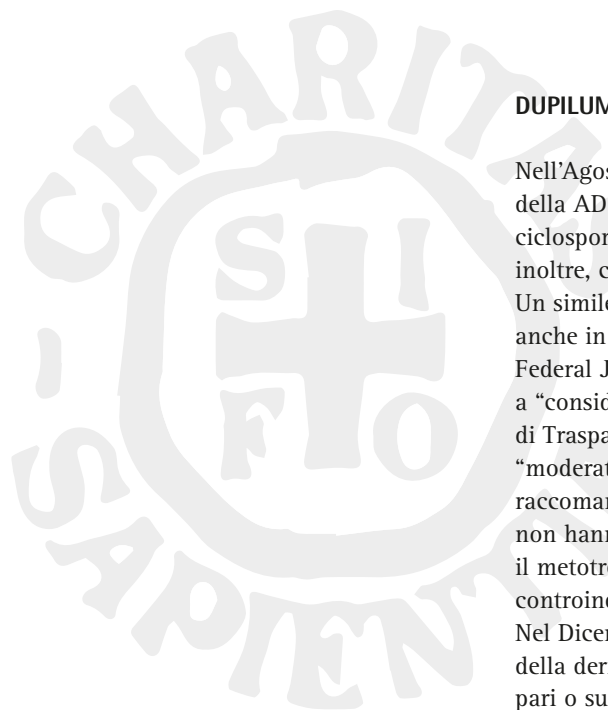
Questa autorizzazione riconosce pienamente il valore terapeutico di Dupilumab, la robustezza dei dati degli studi clinici e il bisogno dei pazienti per questo trattamento, elementi che ne hanno determinato l'inserimento da parte di AIFA nell'elenco dei farmaci innovativi. Il Dupilumab, infatti, rappresenta il primo farmaco biologico indicato per una patologia dermatologica non oncologica a rispondere, infatti, ai criteri di innovatività dell'Agenzia.

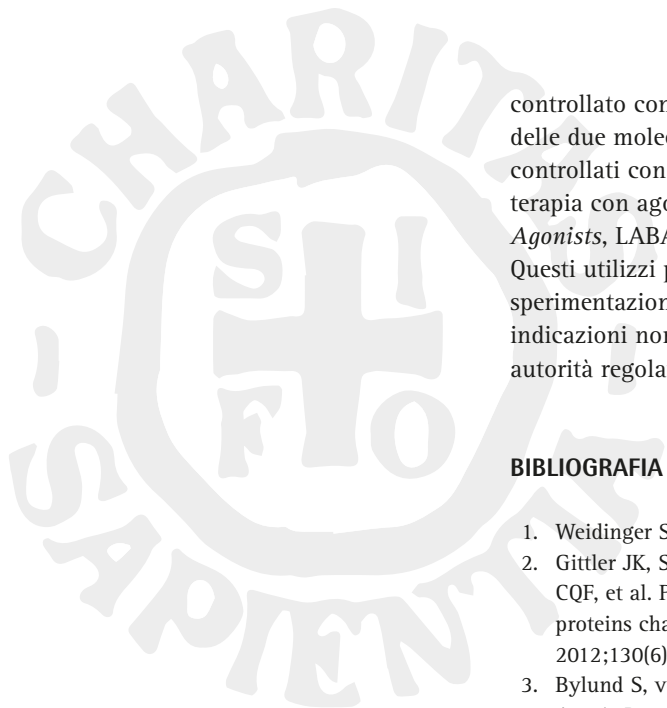
L'analisi di costo-utilità condotta da Costanzo e collaboratori ha dimostrato come, al prezzo *ex-factory* proposto al SSN italiano, al netto degli sconti secretati, Dupilumab rappresenta un'alternativa costo-efficace rispetto all'attuale terapia di supporto (SC), ovvero con un ICUR che ricade all'interno del range informale di accettabilità proposto per l'Italia dalla Società Italiana di Economia Sanitaria (AIES), corrispondente a € 25.000 - € 40.000 per QALY, per il trattamento della AD grave (EASI ≥ 24).³⁸

I risultati di tale analisi farmacoeconomica confermano che Dupilumab + SC, pertanto, può ritenersi un'opzione terapeutica costo-efficace rispetto alla terapia di supporto per i pazienti adulti affetti da AD grave con EASI ≥ 24 , per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato.

NUOVI SCENARI TRA TRIALS CLINICI IN CORSO E PROSPETTIVE FUTURE

In aggiunta alle indicazioni approvate, sono in corso studi che prevedono l'utilizzo di Dupilumab in un ampio programma di sviluppo clinico in patologie scatenate da un'inflammatione di tipo 2 allergica o di altra origine, tra cui l'asma e la dermatite atopica nei bambini da 6 a 11 anni (fase 3), la dermatite atopica pediatrica (da 6 mesi a 5 anni di età, fase 2-3), l'esofagite eosinofila (fase 3), la broncopolmonopatia cronica ostruttiva (BPCO, fase 3) e il pemfigoide bolloso (fase 3), la prurigo nodularis (fase 3), l'orticaria cronica spontanea (fase 3), l'orticaria cronica indotta dal freddo (fase 3), la rinosinusite cronica senza poliposi nasale (fase 3), la rinosinusite fungina allergica (fase 3), l'aspergillosi broncopolmonare allergica (fase 3), l'allergia alle arachidi (fase 2), e le allergie alimentari ed ambientali (fase 2). Dupilumab è anche in studio in associazione a REGN3500 (SAR440340), un anticorpo sperimentale diretto contro l'interleuchina-33 (IL-33). Si tratta di uno studio *Proof-of-Concept* (PoC) randomizzato, in doppio cieco,



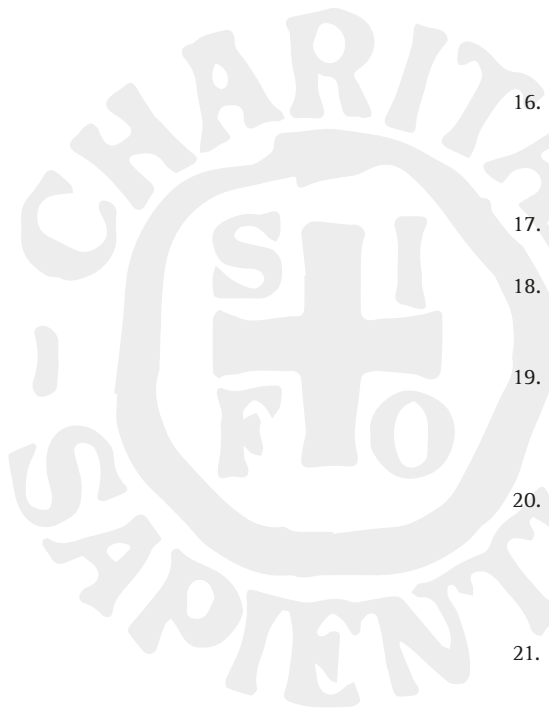


controllato con placebo volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità delle due molecole in pazienti con moderata asma grave che non sono ben controllati con corticosteroidi per via inalatoria (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) più terapia con agonisti adrenergici β_2 a lunga durata d'azione ("*Long-Acting*" *Beta-Agonists*, LABA) per il trattamento dell'asma grave.³⁷⁻³⁸

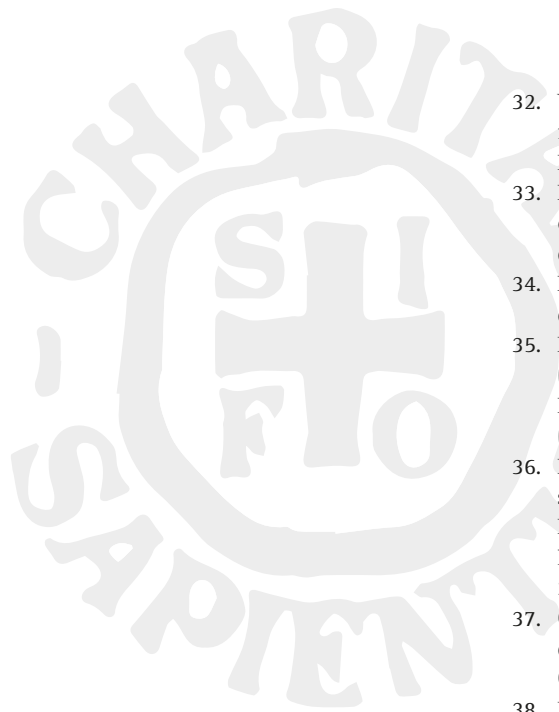
Questi utilizzi potenziali di Dupilumab sono attualmente in fase di sperimentazione clinica, pertanto la sicurezza e l'efficacia del farmaco in queste indicazioni non sono ancora state sottoposte alla valutazione da parte di alcuna autorità regolatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023):1109-22.
2. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive α -activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1344-54.
3. Bylund S, von Kobyletzki L B, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(12):320-9.
4. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol* 2015; 135(1):56-66.
5. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat* 2016;27(6):568-76.
6. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):491-8.
7. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int* 2010;59(4):345-54.
8. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand J. The burden of atopic dermatitis in US adults: health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):54-61.
9. Albader SS, Alharbi AA, Alenezi RF, Alsaif FM. Dupilumab side effect in a patient with atopic dermatitis: a case report study. *Biologics*. 2019;13:79-82.
10. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1132-8. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.031
11. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1519-31.
12. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(8):1045-60.
13. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(9):1176-93.
14. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):327-49.
15. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1218-33.



16. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):116-32.
17. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, Taniguchi M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int* 2017;66(2):230-47.
18. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J. Photo(chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014;170(3):501-13.
19. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
20. Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-atopic dermatitis under therapy with dupilumab. *Dermatol Br J Dermatol* 2018b;178:1083-101.
21. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016b;375:2335e48.
22. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, 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* 2020; 31:606-14.
23. Deleuran M, Thac D, Beck LA, Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:377-88.
24. Beck LA, Thaci D, Deleuran M, et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. *J Dermatolog Treat* 2021;1-9.
25. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Bruin-Weller M, Chen Z, Khokhar FA, Zhang M, 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* 2020a;31:606-14.
26. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, 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* 2020b;182:85-96.
27. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-93.
28. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56.
29. Worm M, Simpson EL, Thaci D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:131-43.
30. Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:471-9.
31. Jahn EM, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins - regulatory considerations. *N Biotechnol* 2009;25:280-6.



32. Yin L, Chen X, Vicini P, Rup B, Hickling TP. Therapeutic outcomes, assessments, risk factors and mitigation efforts of immunogenicity of therapeutic protein products. *Cell Immunol* 2015;295:118-26.
33. Bangert C, Rindler K, Krausgruber T, Alkon N, Thaler FM, Kurz, et al. Persistence of mature dendritic cells, T 2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4Ra blockade. *Sci Immunol* 2021;6:2749.
34. Kamata M, Tada Y. A literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis. *ID Innovations* 2021;1-12.
35. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Dupixent». (Determina n. DG/1333/2018). (18A05812) (GU Serie Generale n.208 del 07-09-2018). Disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/09/07/18A05812/sg> (Ultimo accesso 20/09/2021).
36. Rinegoziazione e riclassificazione del medicinale per uso umano «Dupixent», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1205/2020). (20A06600) (GU Serie Generale n.305 del 09-12-2020). Disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/12/09/20A06600/sg> (Ultimo accesso 20/09/2021).
37. Costanzo A, Furneri G, Bitonti R, Pedone MP, Fanelli F, Di Turi R. Analisi costo-utilità di dupilumab per il trattamento della dermatite atopica grave negli adulti in Italia. *Glob Reg Health Technol Assess* 2020; 7(1):57-65.
38. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponibile al link: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> (Ultimo accesso 20/09/2021).