

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ciclosporina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5672266	Ikervis	30 unidades (unidade) de 0.3 ml, Colírio, emulsão, 1 mg/ml	Santen Oy

Data de indeferimento da autorização de utilização: 07/09/2017

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 15.6.3 Outros medicamentos

Código ATC: S01XA18 ciclosporin

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Tratamento de queratite grave em doentes adultos com doença do olho seco, que não tenha melhorado apesar do tratamento com substitutos lacrimais.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu pela não demonstração de valor terapêutico acrescentado do medicamento em avaliação, Ikervis (ciclosporina), face ao comparador seleccionado (veículo).

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica

dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de Junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>A ciclosporina (também denominada ciclosporina A) é um polipéptido cíclico imunomodulador com propriedades imunossupressoras. Demonstrou prolongar a sobrevivência de transplantes alogénicos em animais e melhorar significativamente a sobrevivência de enxertos em todos os tipos de transplante de órgãos sólidos em humanos. A ciclosporina também demonstrou possuir um efeito anti-inflamatório. Estudos em animais sugerem que a ciclosporina inibe o desenvolvimento de reações mediadas por células. A ciclosporina demonstrou inibir a produção e/ou libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina 2 (IL-2) ou fator de crescimento das células T (TCGF). Também é conhecida por aumentar a libertação de citocinas anti-inflamatórias. A ciclosporina parece bloquear os linfócitos em repouso nas fases G0 ou G1 do ciclo celular. Todos os dados existentes sugerem que a ciclosporina atua específica e reversivelmente sobre os linfócitos e não diminui a hematopoiese nem exerce qualquer efeito sobre a função das células fagocitárias.</p> <p>Em doentes com doença do olho seco, uma condição que se pode considerar como possuindo um mecanismo inflamatório imunológico, após a administração ocular a ciclosporina é absorvida de forma passiva para os infiltrados de linfócitos T na córnea e conjuntiva e inativa a fosfatase da calcineurina.</p> <p>A inativação da calcineurina induzida pela ciclosporina inibe a desfosforilação do fator de transcrição NF-AT e impede a translocação do NF-AT para o núcleo, bloqueando assim a libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-2.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Lágrimas artificiais, como uma solução com carbómero em frasco conta-gotas com gel oftálmico, com 10 g.
Valor terapêutico acrescentado	A avaliação de um medicamento para a comparticipação ou para uso exclusivo hospitalar está assente na Medicina Fundamentada ou Medicina Baseada na Evidência. A evidência robusta apoia-se em ensaios clínicos randomizados e controlados, que demonstrem com o menor possível grau de incerteza a eficácia e a segurança do medicamento. O medicamento Ikervis não demonstrou eficácia nos objetivos ou endpoints primários e na maioria dos secundários em relação ao controlo.

A empresa submeteu, entre outros, os ensaios SANSIKA¹, SICCANOVE² e o resumo de uma meta-análise³.

O estudo SANSIKA foi um ensaio multicêntrico de fase III, randomizado, duplamente oculto, com 2 braços, de 6 meses, e com um período de follow-up, em aberto, de mais 6 meses. Os doentes com doença do olho seco com CFS (*corneal fluorescein staining*) de grau 4 na escala de Oxford modificada foram randomizados para receber Ikervis ou veículo uma vez por dia. Foram aleatorizados 244 doentes, 154 no grupo de tratamento ativo e 90 no grupo do veículo. As perdas por motivos diversos (eficácia, tolerância) foram de 16,2 e 12,2% respetivamente no ativo e veículo, no fim da fase oculta.

Os resultados estão resumidos na tabela abaixo:

Primary endpoint			
CFS-OSDI response (improvement ≥ 2 grades [CFS] and 30% [OSDI])			
Responders	44 (28.6)	21 (23.1)	0.326
Secondary endpoints			
CFS response (improvement ≥ 2 grades)			
Responders	80 (51.9)	41 (45.1)	0.346
OSDI response (improvement $\geq 30\%$)			
Responders	61 (39.6)	36 (39.6)	0.939
VAS response (improvement $\geq 30\%$)			
Responders	48 (31.2)	34 (37.4)	0.302
CFS-VAS response (improvement ≥ 2 grades [CFS] and 30% [VAS])			
Responders	35 (22.7)	19 (20.9)	0.744
Complete corneal clearing (CFS = 0)			
Yes	10 (6.5)	4 (4.4)	0.428

O estudo concluiu não existir diferença estatisticamente significativa no endpoint primário (CFS-OSDI) entre os dois grupos de tratamento. Existem análises "post-hoc" com critérios de melhoria de 3 graus na CFS que dão diferenças estatisticamente significativas. Os endpoints secundários também não apresentam diferenças estatisticamente significativas.

O estudo SICCANOVE tem um desenho semelhante, mas o *endpoint* composto passa a incluir a CFS e uma escala visual analógica de desconforto oculta (VAS). O ensaio melhorou a CFS de forma estatisticamente significativa, mas o mesmo não sucedeu com a VAS, o endpoint composto não apresentou diferenças estatisticamente significativas. A OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) foi um dos endpoints secundários, e mais uma vez não apresentou diferenças estatisticamente significativas.

Foi ainda apresentada uma meta-análise³ dos dois ensaios com endpoints primários diferentes, que utilizou como comparador o endpoint primário do ensaio SANSIKA (CFS-OSDI), supõe-se que recorrendo aos resultados do endpoint secundário do SICCANOVE. A meta análise (artigo não publicado) efetua uma seleção de populações e mistura endpoints compostos primários com endpoints secundários.

Em suma, as análises e sub-análises efetuadas e citadas pelo requerente são prejudicadas pelos baixos números e falta de significância estatística.

Assim, considerou-se que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de Ikervis face ao comparador selecionado.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial, andrea leonardi et al, Eur J Ophthalmol 2016; 26 (4): 287-296
2. A Randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. Cristophe Baudouin, , G Eur J Ophthalmol 2017;
3. *Pooling of two randomized Phase III clinical trials of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) as a treatment for severe keratitis in patients with dry eye disease (DED), Elisabeth Messmer et. al.*
4. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm, Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al, Br J Ophthalmol, 2014; 98:1168–1176.
5. A multicenter, open-label, interventional, prospective, Non-randomized, one-cohort extension study To assess the sustainability of the effect of nova22007 Following treatment discontinuation In improved patients with severe dry eye disease (ded). (Clinical Study Report, Santen).
6. Resumo das características do medicamento Ikervis
7. EPAR do medicamento Ikervis