

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ELIDEL (PIMECROLÍMUS)

Tratamento de doentes, com idade compreendida entre os 3 meses e 2 anos, com dermatite atópica ligeira ou moderada quando o tratamento com corticosteroides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir:

- Intolerância aos corticosteroides tópicos
- Ineficácia dos corticosteroides tópicos
- Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteroides tópicos poderá ser inadequado.

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

17/10/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pimecrolímus

Nome do medicamento: Elidel

Apresentação(ões): 1 Unidade, Creme, 10 mg/g, registo n.º 4145389

Titular da AIM: BGP Products, Unipessoal Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes com idade compreendida entre os 3 meses e 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada quando o tratamento com corticosteroides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir:

- Intolerância aos corticosteroides tópicos
- Ineficácia dos corticosteroides tópicos
- Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteroides tópicos poderá ser inadequado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Elidel (Pimecrolímus) foi sujeito a avaliação de comparticipação para a extensão da indicação já financiada em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, para doentes com idade compreendida entre os 3 meses e 2 anos.

Face ao comparador Melhores cuidados de suporte o medicamento apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Elidel (Pimecrolímus), apresenta uma redução do custo por unidade inferior, face ao custo por unidade do medicamento comparador, ELIDEL, demonstrando a sua vantagem económica, de acordo com o disposto na alínea a) do n.º 3 do artigo 14.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é um processo inflamatório crónico, com prurido cutâneo, e é uma doença que afeta um número crescente de doentes, sendo a mais frequente das doenças inflamatórias cutâneas. A sua prevalência é de cerca de 20% nas crianças e de 3% nos adultos, com a sua incidência em crescendo. As primeiras manifestações ocorrem no primeiro ano de vida, e frequentemente precedem outras doenças alérgicas como a asma ou a rinite alérgica.

A doença desenvolve-se predominantemente na infância, e os sintomas surgem: • 45% antes dos 6 meses de idade (lactentes) • 60% antes do primeiro ano de idade (lactentes) • 80-90% antes dos 5 anos. Geralmente, a DA não persiste em 80% das crianças além dos 8 anos de idade, e menos de 5% persiste 20 anos após ser diagnosticada, com uma média de persistência da DA de 3 anos. A maioria dos doentes são diagnosticados com uma DA ligeira a moderada, sendo grave em cerca de 10-20% dos doentes. As crianças representam a maioria da população alvo para o tratamento da DA, e particularmente as crianças até aos 2 anos de idade, mas tal como referido anteriormente, existe remissão espontânea na adolescência em cerca de 70% dos casos.

Esta dermatose tem elevado peso social, pelo absentismo e presentismo, tanto em idade pediátrica, como na idade adulta, e nos familiares próximos dos doentes que sofrem desta patologia. No doente, o prurido é um sintoma particularmente difícil de gerir, com repercussão marcada na capacidade de atenção e na qualidade do sono.

Pelo prurido associado, e consequente ato de coceira, existe como complicação potencial de sobreinfecção bacteriana, e a disrupção da barreira cutânea, que caracteriza esta doença, favorece igualmente o risco de sensibilização a múltiplos alérgenos, factor agravante da inflamação cutânea de base.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica que frequentemente surge na infância e pode manter-se até à idade adulta. Os tratamentos necessitam, assim, de ser seguros e efetivos para um uso reiterado. A terapêutica padrão foca-se na hidratação e proteção da pele com emolientes e tratamentos cutâneos da inflamação e prurido com corticosteroides. Estes são eficazes no tratamento de curto prazo das lesões da DA, contudo o uso prolongado destes agentes terapêuticos está associado a efeitos adversos locais e sistêmicos, o que é particularmente relevante no caso das crianças. Assim, existe claramente uma necessidade clínica não satisfeita na gestão mais prolongada da Dermatite Atópica na idade pediátrica. O pimecrolímus é um anti-inflamatório lipofílico, derivado macrolactâmico da ascomicina e um inibidor celular seletivo da produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias. O pimecrolímus liga-se com afinidade elevada à macofilina-12 e inibe a fosfatase calcineurina dependente do cálcio. Como consequência, bloqueia a síntese de citocinas inflamatórias nas células T. O Pimecrolímus tem uma ação seletiva sobre as células T e os mastócitos, em oposição aos alvos pleiotrópicos dos corticosteroides. O Pimecrolímus inibe a síntese de vários fatores de crescimento e de citocinas próinflamatórias incluindo a interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interferão- γ (IFN- γ) e fatores de necrose tumoral- α (TNF- α). Além disso, previne a libertação pelos mastócitos de mediadores pró-inflamatórios, incluindo a histamina, triptase e eicosanóides.

Enquanto fármaco tópico poupador de corticosteróide, Elidel compara, no mercado, com os medicamentos que contêm tacrolímus. Este fármaco, cujos efeitos não estão completamente esclarecidos, inibe, através da sua ligação a uma imunofilina citoplásmica específica (FKBP12), e as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais, nas células T, impedindo assim a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas, como a GM-CSF, a α -TNF e γ -IFN. In vitro, em células de Langerhans isoladas da pele humana normal, o tacrolímus reduziu a atividade simuladora das células T. O tacrolímus também demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele. A pomada de tacrolímus não reduz a espessura cutânea, nem atrofia a pele dos animais. Nos doentes com dermatite atópica, a melhoria das lesões cutâneas, durante o tratamento com a pomada de tacrolímus, foi associada à redução da expressão do recetor Fc nas células de Langerhans e à redução da sua atividade hiperestimuladora das células T. Nos seres humanos, a pomada de tacrolímus não afeta a síntese de colagénio.

Adequação das apresentações à posologia: As apresentações são adequadas à posologia.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Comparador selecionado e subpopulações

Melhores cuidados de suporte

Critérios utilizados na seleção do comparador

Elidel está proposto para financiamento nas seguintes indicações:

“Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 3 meses com dermatite atópica ligeira ou moderada quando o tratamento com corticosteroides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir: Intolerância aos corticosteroides tópicos Ineficácia dos corticosteroides tópicos Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteroides tópicos poderá ser inadequado.”

Pelo exposto, excluem-se os corticosteróides na análise ora realizada.

No mercado, enquanto medicamento, apenas as várias apresentações comercializadas de tacrolímus tópico são comparáveis, no intuito terapêutico, com Elidel. Os fármacos sistémicos convencionais, fototerapias, biotecnológicos e inibidores da Janus Kinase têm indicações distintas no tratamento da DA, podendo, em casos moderados a graves, ser utilizados concomitantemente com qualquer fármaco tópico. Compreende-se, pois, que estes fármacos não têm utilização alternativa a Elidel, e, portanto, não serão alvo de análise comparativa.

No entanto, pela informação constante do RCM de tacrolímus tópico 0,3 mg/g, lê-se:

“Protopic 0,03% pomada está indicado em adultos, adolescentes e crianças **a partir dos 2 anos de idade.**”

Portanto, apenas tacrolímus tópico é alternativa terapêutica, na indicação estrita e nos casos em que Elidel tem o seu posicionamento terapêutico, seja como terapêutica primária, ou adjuvante de terapêutica sistémica, em doentes com mais de 2 anos, indicação já comparticipada para Elidel, mas não existem alternativas, de características semelhantes, na faixa etária dos 3 meses aos 2 anos de idade, que é alvo de pedido de comparticipação.

	Indicação	Comparador
1	Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 3 meses com dermatite atópica ligeira ou moderada quando o tratamento com corticosteroides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir: - Intolerância aos corticosteroides tópicos - Ineficácia dos corticosteroides tópicos - Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteroides tópicos poderá ser inadequado.	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Aplicar uma camada fina de Elidel na pele afetada, duas vezes por dia, e esfregar suavemente até penetração completa. Cada região de pele afetada deve ser tratada com Elidel até ao desaparecimento da lesão e, nessa altura, o tratamento deve ser interrompido. Elidel pode ser usado em todas as áreas cutâneas, incluindo a cabeça e o rosto, o pescoço e as áreas intertriginosas, exceto nas membranas mucosas. Elidel não deve ser aplicado sob oclusão (ver secção 4.4). No controlo a longo prazo da dermatite atópica (eczema), o tratamento com Elidel deve ser iniciado assim que surjam os primeiros sinais e sintomas de dermatite atópica, para prevenir as erupções cutâneas pela doença. Elidel deve ser usado duas vezes por dia. Emolientes podem ser aplicados imediatamente após a utilização de Elidel.
	Medicamento comparador	Cuidados gerais e emoliação
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	N/A
	Medicamento comparador	N/A

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de eficácia terapêutica e segurança e respetivas unidades

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
IGA (<i>Investigator Global Assessment</i>)	8	Crítico
EASI (<i>Eczema Area Severity Index</i>)	8	Crítico
PRURIDO	7	Crítico
EXACERBAÇÕES (“flares”)	6	Importante
Medidas de Segurança		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico

Nota #1: a avaliação inicial de 2012 (para idades acima dos dois anos) não tem definição formal de medidas de resultados, as medidas referidas acima são compatíveis com a prática clínica atual, e adequadas no presente contexto de extensão da indicação

Nota #2: IGA: Investigator Global Assessment– this score is selected using descriptors that best describe the overall appearance of the lesions at a given time point. Scores range from 0 (clear) to 4 (severe). The aim for many studies is for patients to reach an IGA score of 0 or 1 (almost clear)); EASI(Eczema Area and Severity Index – this is a validated scoring system that grades the physical signs of AD/eczema. Eczema Area and Severity Index is the core outcome for measuring the clinical signs of eczema in all trials. When calculating the EASI score, the body is sometimes split into regions: head and neck, trunk, upper extremities and lower extremities. Each body region can potentially have 100% involvement which gives each region a score between 0 (0%) and 6 (90-100%) based on the percentage of eczema visible on the skin. Following this, the severity of the eczema in terms of erythema, oedema/papulation, excoriation and lichenification is assessed on a score scale of 0 (none) to 3 (severe). The severity scores are added together and multiplied in accordance with body region. The total score is then calculated, where a higher total value corresponds to a more severe case of eczema.),

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

O requerente identifica nas tabelas abaixo os estudos que envolvem a população em apreço (doentes dos 3 meses aos 2 anos); a tabela 2 refere as medidas de resultados consideradas, e a tabela 3 o desenho e duração dos estudos.

Tabela 2: estudos de avaliação da eficácia, efetuados pelo requerente, para o Elidel

Estudo (Referência e tipo de estudo)	Objetivo primário	Objetivo secundário
Estudos piloto versus veículo, aleatorizados e com dupla ocultação		
CASM981 0315 Piloto Estudo vs. veículo, estudo controlado	• Escala de lesões de DA aos 6 meses	• IGA¹, EASI², avaliação da gravidade do prurido • Avaliação dos indivíduos • Outros sinais e sintomas da DA • Índice de Qualidade de Vida (QoL) atribuído pelos pais
CASM981 0315E1 Piloto Estudo vs. veículo, estudo controlado	• Escala de lesões de DA aos 6 meses	• IGA, EASI, avaliação da gravidade do prurido • Avaliação dos indivíduos • Outros sinais e sintomas da DA • Índice de Qualidade de Vida (QoL) atribuído pelos pais
CASM981 0316 Piloto Estudo vs. veículo, estudo controlado	• Gravidade de IGA da DA	• Avaliação da EASI pelo Investigador • Escala da gravidade do prurido • Avaliação do cuidador, em escala, quanto ao controle da doença (DA) • QoL do cuidador • Avaliação do investigador quanto a sinais secundários e sintomas da DA

¹ IGA = Investigator Global Assessment

² EASI = Eczema Area and Severity Index

Estudo (Referência e tipo de estudo)	Objetivo primário	Objetivo secundário
Estudos versus veículo, aleatorizados e com dupla ocultação		
CASM981 DE04 Estudo vs. veículo, estudo controlado	EASI	- IGA - Avaliação do indivíduo - EASI para cabeça e pescoço - QoL - Prurido e perda de tempo de sono - Outros sinais e sintomas da DA
CASM981C ES01 Estudo vs. veículo, estudo controlado	Gravidade da DA na face de acordo com o IGA	- IGA da DA em todo o corpo - EASI, índice de gravidade e zona do eczema - Gravidade do prurido - Avaliação da DA - Exacerbações - QoL
CASM981C MX01 Estudo vs. veículo, estudo controlado	G-IGA³	- Avaliação da gravidade do prurido - IGA - EASI - Avaliação do controle da doença em cada visita médica
CASM981 US04 Estudo vs. veículo, estudo controlado	Percentagem de doentes sem lesões durante o período de tratamento de 24 semanas	- Percentagem de doentes com 0 ou 1 lesão durante o período de tratamento de 24 semanas - Nº de dias com utilização de corticosteroides - Média (por doente) da duração das lesões em dias - Média (por doente) do número de dias entre lesões - Percentagem de doentes que interromperam o tratamento devido a uma eficácia insatisfatória - Percentagem de doentes com avaliação da gravidade do prurido entre 0 e 1 - Avaliação da gravidade diária do prurido entre os dias 2 e 8 - Percentagem de doentes com grau de IGA entre 0 e 1

³ G-IGA= Facial Investigator's Global Assessment (score)

Estudo (Referência e tipo de estudo)	Objetivo primário	Objetivo secundário
		• Percentagem de doentes com autoavaliação pelo cuidador entre 0 e 1 • Alteração do EASI basal (<i>baseline</i>) • Alteração do índice basal de PIQoL-AD⁴ • Alterações globais na escala (escala de 5 níveis/pontos) • Tempo (em dias) de avaliação da melhoria da gravidade do prurido em 1 ponto/nível
CASM981C US09 Estudo vs. veículo, estudo controlado	• Proporção de dias livre de doença • Maior duração da remissão durante a fase de dupla ocultação • Percentagem de doentes diagnosticados com asma aos 6 anos de idade	• Consumo de corticosteroides tópicos • Percentagem de doentes com pelo menos uma remissão • Tempo até à primeira remissão • Percentagem de doentes com uma IGA de 0 ou 1 • Alteração das condições basais de EASI e afetação de toda a área corporal • Índice médio de comichão/arranhadelas • Proporção de dias de asma • Alteração basal do índice de PIQoL-AD total • Percentagem de doentes com alergia alimentar, rinite alérgica, conjuntivite alérgica • Índice de gravidade de Nottingham do eczema
Estudo aleatorizado, sem ocultação versus substância ativa		
CASM981C 2306 (Estudo PETITE – ref. 16 a 18) Estudo vs. ativo, controlado, de longo prazo	• Avaliação de eventos adversos • Efeito no desenvolvimento do sistema imunitário e velocidade de crescimento	• Eficácia a longo-prazo
Estudos sem ocultação e de um só braço		
CASM981C 2420 Estudo não controlado	• IGA entre 0 ou 1 em todo o corpo e face	
CASM981C 2405 Estudo não controlado	• Eficácia e segurança	
CASM981C 2405/E1		

⁴ PIQoL-AD= Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis

Estudo (Referência e tipo de estudo)	Objetivo primário	Objetivo secundário
Estudo não controlado	Confirmação da eficácia avaliada nos estudos versus veículo	
CASM981C CA01/CA01E1 Estudo não controlado		
CASM981C PH01 Estudo não controlado		
CASM981C TR01 Estudo não controlado		
CASM981C VE01 Estudo não controlado		
CASM981C IN01 Estudo não controlado		
CASM981C BD01 Estudo não controlado		
CASM981C RU01 Estudo não controlado		
CASM981C RU01 Estudo não controlado		

Table 3: Studies which include infant population (3 months to <2 years)

Study	Design	Patient population	Duration	Treatment	N (3 mo - <2 yr)
Studies submitted with the original submission in 2002					
CASM981 0301	PK, open-label, non-controlled, multiple topical dose	3 -12 months All severities AD	3 weeks	PIM 1%	8
CASM981 0301E1	PK, open-label, non-controlled	3 -12 months All severities AD	48 weeks	PIM 1%	5
CASM981 0304	PK, open-label, non-controlled, multiple topical dose	3-23 months All severities AD	3 weeks	PIM 1%	22
ASMW202	PK, open-label, non-controlled, multiple topical dose	1-4 years Moderate to severe AD	3 weeks	PIM 1%	2
ASMW206	PK, open-label, multiple topical dose	8-30 months	3 weeks	PIM 1%	8 (8-30 months)
CASM981 0315	Pivotal, randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group	3-23 months Mild to severe AD	12 months	PIM 1% Vehicle (+ TCS if needed)	204 46
CASM981 0316	Pivotal, randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group	3-23 months, Mild to severe AD	6 weeks DB 20 weeks OL	PIM 1% Vehicle	59 (DB) 24
Studies conducted after the initial submission					
ASM981C JP01	PK, open-label, non-comparative, multicenter	≥3 months - <12 years All severities AD	3 weeks	PIM 1%	6
CASM981 0315E1	Pivotal, open-label, non-controlled, multicenter	3-23 months, Mild to severe AD	12 months	PIM 1% (no TCS allowed)	91
CASM981 DE04	Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase	3-23 months Mild to severe AD	4 weeks DB 12 weeks OL	PIM 1% Vehicle	129 66

Study	Design	Patient population	Duration	Treatment	N (3 mo - <2 yr)
CASM981C ES01	Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase	3-23 months All severity facial AD	3 weeks DL 23 weeks OL	PIM 1% Vehicle	67 34
CASM981C MX01	Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase	3 months - 18 years Mild to moderate facial AD	3 weeks DL 24 weeks OL	PIM 1% Vehicle	76 38
CASM 981 US04	Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group	3 months - 11 years Mild to severe AD	6 months	PIM 1% Vehicle (+ TCS if need)	41 21
CASM981C US09	Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase	3-18 months At least mild AD	DB 3 years OL 3 years	PIM 1% vehicle (+ fluticasone propionate 0.05% cream)	546 545
CASM981C 2306 ¹⁶⁻¹⁸	Active-controlled, randomized, open-label, multicenter, parallel-group	3-12 months Mild to moderate AD	5 years	PIM 1% Low or medium potency TCS	1205 1213
CASM981C 2420 ¹⁶⁻¹⁸	Open-label, multicenter, naturalistic	≥ 3 months, Almost clear to severe AD	3 months	PIM 1% (+ TCS if needed)	312
CASM981C 2405 ¹⁶⁻¹⁸	Open-label, single-arm, multicenter	3 months - 17 years All severities AD	6 months	PIM 1% (+ TCS if needed)	177
CASM981C 2405 E1 ¹⁶⁻¹⁸	Open-label, single-arm, multicenter	3 months - 17 years All severities AD	6 months	PIM 1% (+ TCS if needed)	51

Key: PK=pharmacokinetic; AD=atopic dermatitis; PIM=Pimecrolimus; TCS=topical corticosteroid; DB=double-blind; OL=open label

Estudos excluídos na avaliação:

Não são descritos os estudos não controlados conforme tabela acima, assim como os estudos controlados com corticosteroides tópicos, uma vez que a indicação em apreço os exclui. Não serão igualmente considerados de forma independente os estudos de extensão, estudos abertos e estudos monobraço.

Estudos incluídos na avaliação:

São incluídos os estudos controlados com veículo. Este controle é importante neste contexto uma vez que o veículo (excipientes nos quais a substância ativa é formulada) tem efeitos terapêuticos (hidratantes, emolientes, que são parte dos tratamentos de suporte desta patologia). Os estudos considerados são os seguintes:

- CASM981 0315 Pivotal, randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group 3-23 months Mild to severe AD.
- CASM981 0316 Pivotal, randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group 3-23 months, Mild to severe AD.

Foi excluído o estudo CASM981C 2306 (PETITE study), uma vez que é controlado com corticosteroide tópico, logo é excluído pela indicação terapêutica em apreço (doentes nos quais o tratamento com

corticosteroide tópico não é aconselhável ou não é possível). Este estudo sugere que o pimecrolímus tem eficácia comparável com os corticosteroides tópicos, embora com mais reações adversas.

Também podem ser considerados como suporte os estudos abaixo mencionados, que não serão descritos no presente relatório.

- CASM981 DE04 Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase 3-23 months Mild to severe AD.
- CASM981C ES01 Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase 3-23 months All severity facial AD 3 weeks DL 23 weeks OL PIM 1% Vehicle 67 34
- CASM981C MX01 Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase 3 months - 18 years Mild to moderate facial AD 3 weeks DL 24 weeks OL PIM 1% Vehicle 76 38
- CASM 981 US04 Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group 3 months – 11 years Mild to severe AD.
- CASM981C US09 Randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group. Followed by an open-label, single-arm phase 3-18 months At least mild AD

São ainda mencionados os estudos farmacocinéticos, resumidos na tabela abaixo, que suportam a segurança do medicamento neste grupo etário, por demonstrarem que não existe absorção sistêmica relevante. Estes estudos não serão descritos.

e-mail: viatrispt@viatris.com

Table 4: Summary of PK studies with Pimecrolimus 1% cream including paediatric AD patients in children aged 3 months to <2 years

Study	No. of subjects	Age	% BSA affected, Day 1	g cream used per application	Assay LoQ (ng/ml)	Pimecrolimus concentration range (ng/ml)
W202	10 (2)*	14-52 mo	23-69	1.0-13.0	0.5 ^a	< 0.5-1.8
W206 cohort 1	10	8-14 yr	21-49.5	NA	0.5 ^a	< 0.5-2.0
W206 cohort 2	8 (3)*	8-30 mo	28-80	NA	0.5 ^a	< 0.5-2.0
0301	8	4.9-11.0 mo	25-58	0.72-11.2	0.1 ^b	0.1-2.6
0301E1	5 from 0301	4.9-11.0 mo	39-52	NA	0.1 ^b	< 0.1-1.94
0304	22	3.4-22.7 mo	10-92	NA	0.1 ^b	< 0.1-2.26
JP01	6*	3 mo - 12 yr	16**	NA	0.1	< 0.1-2.42

a=RIA; b=LC/MS, * number of patients below 2 years of age, **median; mo - months; yr - years

Estudo CASM981 0315 Pivotal, randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group in children 3-23 months with Mild to severe AD.

Desenho do Estudo

Estudo aleatorizado, multicêntrico, de grupos paralelos, em dupla ocultação, controlado com veículo, em crianças com idade entre 3 meses e 23 meses com dermatite atópica moderada ou severa. Os doentes foram aleatorizados para pimecrolímus ou veículo em proporções de 4:1 ou 2:1, alegadamente para minimizar o número de doentes tratados apenas com veículo.

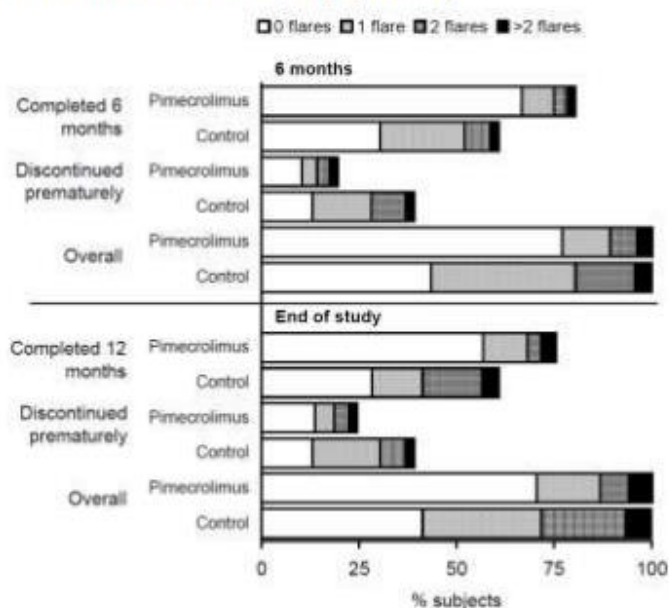
A medida de resultados principal foram as exacerbações da doença (ranked flares) aos 6 meses. As medidas secundárias incluíram IGA, EASI, prurido, etc.

Resultados Eficácia:

O pimecrolímus reduziu a incidência de exacerbações (“flares”) comparado com o veículo: $p < 0,001$ 67.6% vs. 30.4% dos doentes com 6 meses sem exacerbações e 56,9% vs. 28.3% com 12 meses sem exacerbações.

A figura abaixo resume estes resultados:

Figura 10 Incidence of flares (ITT population)



A necessidade de resgate com corticosteroides tópicos também se reduziu (63.7% versus 34.8% dos doentes não usaram corticosteroides durante o estudo.

Os resultados do prurido (reportado pelos doentes) foram os seguintes:

- Primeira semana: 75.0% dos doentes no grupo do Pimecrolímus e 39.1% no grupo controlo reportam prurido não superior a ligeiro (“mild”).
- 6 meses, 73.0% dos doentes no grupo do Pimecrolímus e 54,3% no grupo controlo reportam prurido não superior a nenhum ou ligeiro (“mild”)
- 12 meses, 77.0% dos doentes no grupo do Pimecrolímus e 63,0% no grupo controlo reportam prurido não superior a nenhum ou ligeiro (“mild”)

Medidas de resultados secundárias no estudo de extensão aberto:

- IGA: no final do estudo DE EXTENSÃO, 70% dos doentes de pimecrolímus tinha pontuações IGA de 0 ou 1 contra 36% no início.
- EASI: redução media de mais de 70% desde o início do estudo.

O requerente refere de forma tabular os desvios aos estudos, da qual se extrai a informação referente ao estudo em análise:

Table 9: Summary of study compliance issues and discontinuations		
Study	No. of protocol violations	No. of patients who discontinued treatment*
Pivotal CASM981 0315	45% had at least 1 protocol violation including use of banned medications, enrolling into the extension too long after	10 patients discontinued.
	completion of the core study and not taking the study medication.	Only 1 due to unsatisfactory therapeutic effect (vehicle group).

Estudo CASM981 0316 Pivotal, randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group in children 3-23 months with Mild to severe AD.

Desenho do Estudo

Estudo aleatorizado, multicêntrico, de grupos paralelos, em dupla ocultação, controlado com veículo, em crianças com idade entre 3 meses e 23 meses com dermatite atópica moderada ou severa. Os doentes foram aleatorizados para pimecrolímus ou veículo em proporções de 4:1 ou 2:1, alegadamente para minimizar o número de doentes tratados apenas com veículo.

A medida de resultados principal IGA de severidade da dermatite atópica. Medidas secundárias incluíram EASI, prurido, etc.

Os resultados de IGA estão resumidos na tabela abaixo:

Table 10: Treatment success: Investigator's Global Assessment (ITT population, LOCF)

	ASM 1%		Vehicle		p-Value *
	(N=59)		(N=24)		
	N	(%)	N	(%)	
Day 8	8	(13,6)	3	(12,5)	0.370
Day 15	28	(47,5)	4	(16,7)	0.004
Day 22	31	(52,5)	4	(16,7)	0.002
Day 29	36	(61,0)	3	(12,5)	<0.001
Day 43	37	(62,7)	4	(16,7)	<0.001

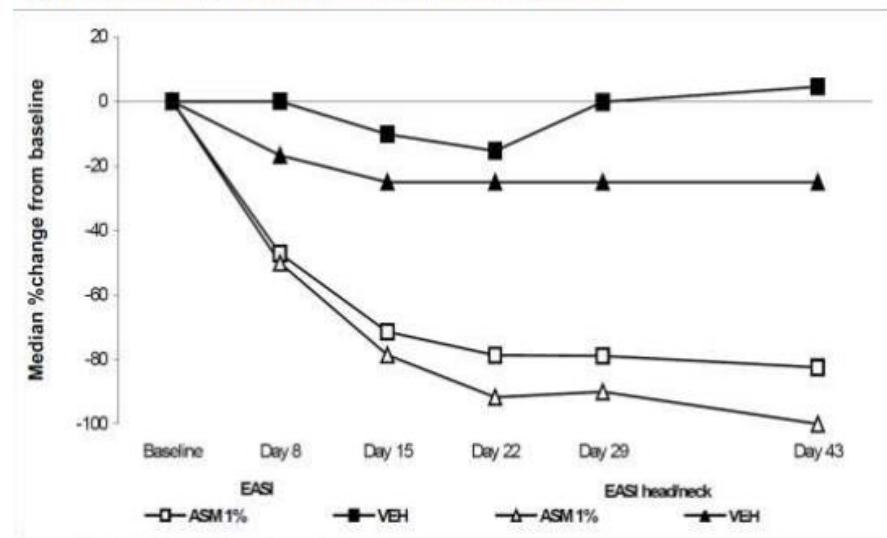
*Derived from Cochran-Mantel-Haenzel test, stratified by center

Note: Treatment success is defined as a score of 0 (clear) or 1 (almost clear)

Source: CSR CASM981 0316

A evolução da medida EASI está resumida no gráfico abaixo:

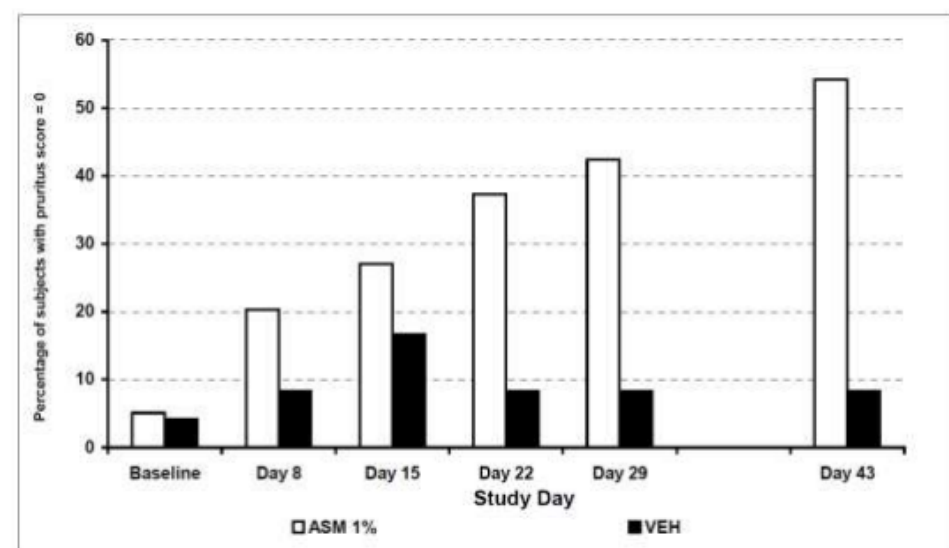
Figura 8 Median percent change in EASI scores (ITT population)



Source: Post-text tables 9.2-12 and 9.2-17

A evolução do prurido é resumida no gráfico abaixo:

Figura 9 Subjects with absent pruritus (ITT population, LOCF)



Source: Post-text table 9.2-30

Source: CSR CASM981 0316

As situações de violação ao protocolo identificadas pelo requerente foram as seguintes:

Pivotal CASM981 0316	17 patients violated the protocol by missing >10% of doses or using other medications such as anti-pruritic, antihistamines or steroids.	15 patients discontinued. 12 were due to unsatisfactory therapeutic effect (PIM group n=1).
-------------------------	--	---

Segurança:

- os estudos farmacocinéticos demonstram que a absorção sistémica é negligível (frequentemente abaixo dos limites de quantificação dos métodos analíticos (1ng/ml))
- Nos estudos de longo prazo não houve evidência de acumulação sistémica
- Nos estudos efetuados controlados com veículo não houve evidência de diferenças em eventos adversos sistémicos.
- Existe uma base de dados de segurança clínica de crianças tratadas com pimecrolímus creme a 1%. Esta base de dados inclui 2853 doentes com dois anos, e inclui informações de notificações espontâneas, um estudo de longa duração e 8 estudos epidemiológicos.
- No último PSUR (2020) haveria cerca de 3,9 milhões de doentes expostos ao medicamento
- Nos estudos mencionados a propósito da eficácia em crianças dos 3 a 23 meses, (CASM981C 0315(E1) e CASM981C 0316), a incidência de eventos adversos do pimecrolímus foi comparável à do veículo.
- O RCM aprovado menciona: “Os efeitos mais frequentes foram reações no local de aplicação as quais foram notificadas por aproximadamente 19% dos doentes tratados com Elidel e 16% dos doentes nos grupos controlo. Estas reações ocorrem geralmente no início do tratamento, foram ligeiras/moderadas e de curta duração.”; “A informação sobre a segurança clínica da utilização de pimecrolímus 1% creme em crianças com 3 ou mais meses de idade é extensa e com dados disponíveis até 5 anos de horizonte temporal. Os perfis de segurança em lactentes, crianças e adolescentes são comparáveis na sua natureza e frequência de efeitos adversos. As reações adversas mais comuns observadas são reações no local de aplicação.”

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas	Resultados
<i>Medidas de eficácia</i>			
IGA (<i>Investigator Global Assessment</i>)	8	Crítico	54,5% vs 23,8%
EASI (<i>Eczema Area Severity Index</i>)	8	Crítico	-61,6 vs +7,35
PRURIDO	7	Crítico	72,4% vs 33,3%
EXACERBAÇÕES (“flares”)	6	Importante	Melhoria muito significativa, sem tratamento estatístico
<i>Medidas de Segurança</i>			
Eventos adversos	6	Importante	Comparável
Eventos adversos graves	7	Crítico	Comparável

7. Qualidade da evidência submetida

Os estudos descritos em 5. São resultado da submissão efetuada pelo requerente. O RCM em vigor refere o seguinte:

“Foi conduzido um estudo (...) de 6 semanas em 186 doentes com idades de 3-23 meses (identificados na tabela como “lactentes”). Os resultados de eficácia comparados com o estudo em crianças e adolescentes estão resumidos na tabela abaixo:

Objetivo	Critério	Crianças e adolescentes			Lactentes		
		Elidel 1% (N = 267)	Veículo (N = 136)	Valor de p	Elidel 1% (N = 123)	Veículo (N = 63)	Valor de p
IGA*:	Livre ou quase livre 1	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	< 0,001
IGA*:	Melhoria 2	59,9%	33%	Não realizado	68%	40%	Não realizado
Prurido:	Ausente ou ligeiro	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	< 0,001
EASI ³ :	Global (alt. % média)	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI ³ :	Cabeça/ Pescoço (alt. % média)	- 61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74,0	+ 31,48	< 0,001

* Avaliação Global do Investigador

0: Índice de Gravidade da Área do Eczema (EASI): alteração % média nos sinais clínicos (eritema, infiltração, escoriação, liquenificação) e área de superfície corporal envolvida

1: valor de p baseado no teste CMH estratificado por centro

2: Melhoria = IGA mais baixo do que na origem

3: valor p baseado no modelo ANCOVA de EASI no objetivo do Dia 43, com o centro e tratamento como fatores e o EASI basal (Dia 1) como covariável;

Os estudos são múltiplos e envolvem números significativos de doentes, permitindo sustentar uma conclusão apesar de algumas deficiências inerentes que reduzem a confiança na evidência disponível.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os dados submetidos permitem concluir que nesta faixa etária (3 meses a 2 anos) o medicamento tem eficácia e segurança comparável com a já identificada na população acima dos 2 anos. Existem elementos no sentido de concluir pela superioridade do medicamento face ao veículo utilizado como comparador.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de pimecrolímus na extensão da indicação “Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada quando o tratamento com corticosteroides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir:

- Intolerância aos corticosteroides tópicos
- Ineficácia dos corticosteroides tópicos
- Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteroides tópicos poderá ser inadequado.” para “Doentes com idade compreendida entre os 3 meses e 2 anos”.

Foi considerado que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável face à alternativa comparadora melhores cuidados de suporte, pelo que se recomenda o seu financiamento.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Dois estudos controlados com veículo mostraram melhoria em medidas de resultados relevantes para a dermatite atópica, nomeadamente:
 - IGA (*Investigator Global Assessment*) 54,5% dos doentes reduziram este índice de doença com pimecrolímus vs 23,8% com comparador
 - EASI (*Eczema Area Severity Index*) desceu -61,6 pontos com pimecrolímus e subiu +7,35 pontos com o comparador
 - A incidência de prurido desceu em 72,4% dos doentes sob pimecrolímus vs 33,3% dos doentes com comparador.

10. Avaliação económica

Tratando-se este processo de uma extensão pediátrica da indicação atualmente financiada (para doentes entre os 3 meses e os 2 anos de vida) em que existe VTA face a melhores cuidados de suporte (i.e., sem um comparador com custo definido), no sentido de agilizar o processo foi dispensada a

submissão de um estudo de avaliação económica de medicamento para a extensão da indicação em avaliação e iniciada a negociação junto do titular de AIM.

O medicamento Elidel, apresenta uma redução do custo por unidade inferior, face ao custo por unidade do medicamento comparador, ELIDEL, demonstrando a sua vantagem económica, de acordo com o disposto na alínea a) do n.º 3 do artigo 14.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de pimecrolímus na extensão da indicação “Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada quando o tratamento com corticosteroides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir:

- Intolerância aos corticosteroides tópicos
- Ineficácia dos corticosteroides tópicos
- Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteroides tópicos poderá ser inadequado.” para “Doentes com idade compreendida entre os 3 meses e 2 anos”.

Foi considerado que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável face à alternativa comparadora melhores cuidados de suporte, pelo que se recomenda o seu financiamento.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Dois estudos controlados com veículo mostraram melhoria em medidas de resultados relevantes para a dermatite atópica, nomeadamente:
 - IGA (*Investigator Global Assessment*) 54,5% dos doentes reduziram este índice de doença com pimecrolímus vs 23,8% com comparador
 - EASI (*Eczema Area Severity Index*) desceu -61,6 pontos com pimecrolímus e subiu +7,35 pontos com o comparador
 - A incidência de prurido desceu em 72,4% dos doentes sob pimecrolímus vs 33,3% dos doentes com comparador.

12. Referências bibliográficas

RCM aprovado do Elidel em nov.2021

Relatório de Avaliação farmacoterapêutica da CATS

PEDIDO DE ALARGAMENTO DA COMPARTICIPAÇÃO DO ELIDEL® PARA A FAIXA ETÁRIA DOS 3 AOS 24 MESES, Viatris, 2022