



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: TACROLIMUS

#### INDICAȚII:

Tratamentul recurențelor dermatitelor atopice de gravitate moderată până la severă la pacienții care nu au răspuns adecvat sau nu au tolerat terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici:

- adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani),
- copii (cu vârsta peste 2 ani).

Tratamentul de întreținere al dermatitelor atopice moderate până la severe pentru prevenirea apariției recurențelor și prelungirea intervalului de timp între două recurențe la pacienții la care episoadele de exacerbare prezintă o frecvență crescută și au avut un răspuns inițial, după maxim 6 săptămâni de tratament cu aplicații zilnice de două ori pe zi

Data depunerii dosarului	31.07.2017
Număr dosar	21270

**PUNCTAJ: 92/85**

---



## 1. DATE GENERALE

### 1.1. DCI TACROLIMUS

1.2. DC: PROTOPIC 0,03% unguent

1.3. Cod ATC: DA11AH01

1.4. Data eliberării APP: 28.02.2002

1.5. Deținătorul de APP: Leo Pharma A/S Danemarca, reprezentanța pentru România

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	unguent
Concentrația	0,03%
Calea de administrare	cutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 tub x 10 g

### 1.8. Preț (lei) conform CaNaMed publicat în martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	40,90 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	40,90 lei

### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Protopic 0,03% unguent [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Protopic 0,03% unguent este indicat ca tratament în dermatita atopică de gravitate moderată până la severă la copii cu vârsta peste 2 ani, adolescenți și adulți, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>tratatamentul recurențelor dermatitelor atopice moderate până la severe care nu au răspuns adecvat la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici,</li><li>tratatamentul de întreținere pentru prevenirea recurenței dermatitei atopice de gravitate moderată până la severă în cazul unui răspuns inadecvat sau a intoleranței la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici.</li></ul>	<p><u>Tratatamentul recurențelor</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>aplicare locală x 2/zi,</li><li>poate fi utilizat în tratamentul de scurtă durată și intermitent în tratamentul de lungă durată;</li><li>nu trebuie administrat continuu, pe termen lung;</li><li>tratamentul va începe de la prima apariție a semnelor și simptomelor,</li><li>după dispariția completă a leziunilor, dispariția parțială sau ameliorarea acestora pacienții vor urma tratament de întreținere;</li><li>la primele semne de recurență a simptomelor bolii, tratamentul trebuie reînceput.</li></ul> <p><u>Tratament de întreținere</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>se recomandă pacienților care răspund în interval de până la 6 săptămâni la tratamentul cu tacrolimus unguent aplicat de două ori pe zi;</li><li>se aplică o dată pe zi, de două ori pe săptămână (de ex. luni și joi) pe zonele de obicei afectate de dermatita atopică, pentru prevenirea apariției recăderilor;</li><li>între două aplicări, trebuie să existe o perioadă de 2-3 zile fără tratament cu Protopic;</li><li>starea pacientului va fi evaluată după 12 luni, în vederea luării deciziei de continuare a tratamentului de întreținere.</li></ul> <p>Dacă reapar semnele de recurență, se recomandă reinițierea tratamentului cu aplicare x2/zi.</p>	<p>Ameliorarea este observată, în general, într-o săptămână de la începerea tratamentului.</p> <p>Dacă după două săptămâni de tratament, nu se observă o ameliorare, se recomandă schimbarea tratamentului.</p> <p>Se precizează că medicul trebuie să facă o evaluare a stării pacientului după 12 luni de tratament, înaintea luării deciziei de continuare a tratamentului de întreținere, deoarece nu există informații privind siguranța tratamentului de întreținere peste 12 luni.</p>



### Pacienți vârstnici:

- nu au fost efectuate studii specifice la pacienți vârstnici,
- experiența clinică disponibilă la această categorie de pacienți nu a indicat necesitatea ajustării dozei.

### Copii și adolescenți

- la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani se recomandă utilizarea numai a Protopic 0,03%,
- tratamentul trebuie inițiat cu aplicații de două ori pe zi pentru o perioadă de până la trei săptămâni. După aceasta, frecvența de aplicare trebuie redusă la o aplicare pe zi până la dispariția leziunii.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial în 20 noiembrie 2017 raportul de evaluare [2] pentru medicamentul tacrolimus, indicat în „*tratamentul dermatitei atopice severe la pacienții adulți și copii cu vârsta  $\geq 2$  ani, care nu prezintă răspuns adecvat sau sunt intoleranți la terapiile convenționale, cum ar fi corticosteroizii de uz topic*”. Medicamentul nu este rambursat pentru tratamentul formelor moderate.

#### **Necesitatea medicală**

Conform recomandărilor Societății Franceze de Dermatologie [3,4], managementul terapiei pentru dermatita atopică la copii cuprinde măsuri adjuvante în vederea prevenirii recurențelor (prin aplicarea regulată a emolienților, măsuri de igienă, supresia factorilor iritanți cutanați și a alergenilor, educație medicală) și tratament simptomatic (corticosteroizi de uz topic, tacrolimus 0,03%, fototerapie). Infecțiile secundare bacteriene, virale sau fungice care apar la nivelul leziunilor produse de dermatita atopică trebuie tratate separat.

Corticoterapia de uz topic este tratamentul standard recomandat în faza acută din dermatita atopică. La administrare se ține cont vârsta copilului, severitatea afecțiunii, localizarea leziunilor și localizarea zonei care trebuie tratată. Tratamentul trebuie să fie de scurtă durată pentru a limita riscul potențial de apariție a efectelor adverse locale și sisteme.

Corticosteroizii cu potență mare sunt contraindicați la sugari și copii mici; corticosteroizii topici cu potență moderată pot fi folosiți pe termen scurt, deoarece ridică probleme de siguranță locală sau sistemică, pentru tratamentul formelor foarte inflamate sau lichenificate care afectează extremitățile; corticosteroizii cu potență redusă au un rol minor în strategia terapeutică.

Lipsa unui răspuns la tratamentul topic cu corticosteroizi poate fi cauzată de aderența necorespunzătoare a pacientului la tratament, aplicarea incorectă sau corticofobie. Studiile clinice au demonstrat că efectul unui corticosteroid topic cu potență mare, administrat după eșecul sau intoleranța pacienților copii la terapiilor convenționale, s-a dovedit non-inferior comparativ cu tacrolimus.

Utilitatea practică a medicamentului tacrolimus 0,03% la copii cu vârsta  $\geq 2$  ani, este restricționată deoarece tratamentul cu corticosteroizi este în general eficient iar modul de administrare, aplicarea locală, pansarea zonei și reacțiile adverse locale (iritații, arsuri) sunt mai puțin tolerate de copii.

Fototerapia cu radiații UVA-UVB cu bandă îngustă poate fi folosită în situații deosebite pentru tratarea dermatitei atopice severe la copii de cel puțin 12 ani. Toxicitatea cumulativă severă determină risc mutagenic/carcinogenic și limitează accesul și utilizarea pe termen lung.



Corticosteroidii cu administrare topică constituie tratamentul simptomatic standard:

- ei trebuie administrați în funcție de severitatea afecțiunii, situsul, suprafața care trebuie tratată și durata tratamentului, cu recomandarea ca acesta să fie cât mai scurt,
- natura cronică a bolii și iminența progresiei pot cauza apariția atrofiei induse de corticosteroizi la pacienții adulți mai frecvent decât la copiii; corticosteroidii de uz topic cu potență moderată sau crescută trebuie aplicați pentru perioade foarte scurte ca tratament în dermatita atopică a feței și a gâtului, din cauza problemelor de siguranță: acnee rozacee indusă de corticosteroizi, dermatită periorală, risc de atrofie și telangiectazie, afecțiuni oculare.

Lipsa unui răspuns la tratamentul topic cu corticosteroizi poate fi cauzată de aderența necorespunzătoare a pacientului la tratament, aplicarea incorectă a acestuia sau corticofobie.

Rezultatele studiilor clinice care compară tacrolimus cu corticosteroidii topici la pacienții adulți care au înregistrat eșec în urma corticoterapiei, au indicat că procentul respondenților a fost mai mic, dar semnificativ, pentru pacienții rețrați cu corticosteroizi topici comparativ cu cei care au primit tacrolimus.

Tacrolimus, fototerapia și ciclosporina sunt considerate terapii de linia a doua. Tacrolimus este folosit în practica medicală pentru leziuni puțin extinse, refractare la corticosteroizi, cu localizare facială sau pe gât. Fototerapia și administrarea de ciclosporine sunt recomandate în cazul formelor severe și extinse, refractare la corticoterapie. Sunt utilizate pe termen scurt, cu atenție deoarece prezintă efecte adverse severe: risc de cancer cutanat după fototerapie, respectiv insuficiență renală și hipertensiune, după ciclosporină.

Prevenirea recurențelor din dermatita atopică se face prin aplicarea cu regularitate a emolienților, folosirea unor măsuri de igienă, eliminarea factorilor iritanți ai pielii, a alergenilor și prin educație medicală. Se recomandă ca folosirea corticosteroidilor topici să se facă intermitent, respectiv două aplicări pe săptămână.

#### **Medicamente comparator, relevante în practica clinică din Franța**

Protopic este singurul medicament din clasa sa farmaco-terapeutică (inhibitori de calcineurină) indicat în dermatita atopică severă dacă pacienții nu au răspuns la corticoterapia topică.

Terapia de prima linie în dermatita atopică este reprezentată de corticosteroidii cu acțiune locală. Pacienții adulți pot utiliza ciclosporină capsule și soluție orală dacă fototerapia și/sau fotochimioterapia au înregistrat eșec sau sunt contraindicate.

Fototerapia și fotochimioterapia reprezintă tratamente de linia a doua folosite în forme severe și extinse, la pacienții adulți.

Experții au concluzionat că nu există un medicament comparator relevant pentru practica clinică din Franța. Corticosteroidii cu acțiune topică, utilizați în caz de eșec sau intoleranță la terapiile convenționale, și-au demonstrat non-inferioritatea comparativ cu tacrolimus, la copii. În cazul pacienților adulți, procentul respondenților a fost considerabil, deși inferior față de cel observat în urma tratamentului cu tacrolimus.

#### **Analiza informațiilor disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentului tacrolimus**

Siguranța și eficacitatea medicamentului tacrolimus pentru adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani) au fost investigate în cadrul mai multor studii clinice:

- două studii de eficacitate, identificate în literatura de specialitate în care tacrolimus este comparat cu pimecrolimus (Elidel, medicament care nu a fost autorizat pentru punerea pe piață în Franța) în urma administrării la pacienții diagnosticați cu dermatită atopică, tratați anterior cu corticosteroizi de uz



topic; aceste studii nu au fost descrise în raportul HAS;

- studiul clinic Kirsner, publicat în anul 2010, cuprinde o analiză retrospectivă a rezultatelor combinate din 3 studii clinice în care au fost incluși pacienți adulți și copii diagnosticați cu dermatită atopică forma moderată până la severă;
- studiul clinic Abramovits (2008) prezintă o analiză retrospectivă a rezultatelor obținute în cadrul unui subgrup de pacienți cu dermatită atopică forma moderată.

În vederea estimării efectelor adverse au fost analizate rezultatele obținute din 3 studii observaționale:

- 1) Arana (2010) – studiu retrospectiv în care se compară incidența cancerelor în populația generală și la pacienții cu dermatită atopică;
  - Cohorta formată din 4 456 008 pacienți, fără istoric medical de cancer, incluși în baza de date THIN („The Health Improvement Network”) a fost considerată reprezentativă pentru populația din Marea Britanie;
  - 1,5% dintre aceștia prezentau dermatită atopică,
  - monitorizarea a durat în medie 6,78 ani pentru întreaga cohortă și 3,16 ani pentru pacienții diagnosticați cu dermatită atopică,
  - au fost raportate 129 972 cazuri de cancer în întreaga cohortă, ceea ce corespunde la o incidență de 42,4 la 10 000 de pacienți-ani (95% CI [42,18;42,64]);
  - riscul global de cancer, după ajustarea în funcție de vârstă și sex a fost mai mare în situația dermatitei atopice comparativ cu dermatita non-atopică (RI=1,49, 95% CI [1,39;1,61]);
    - în cazul limfoamelor izolate, riscul a fost mai mare la pacienții diagnosticați cu dermatită atopică, acesta fiind, după ajustarea vârstei și sexului, RI=2,21 (95% CI [1,65;2,98]);
    - în ceea ce privește melanomul și cancerul cutanat, riscul a fost, de asemenea, crescut, RI=1,74 (95% CI [1,25;2,41]) respectiv RI=1,46 (95% CI [1,27;1,69]);
  - studiul a indicat o incidență crescută a cancerului cutanat la pacienții atopici, dar, conform rezultatelor, nu s-a identificat o corespondență între cancerul de piele și tratamentul dermatitei atopice.
- 2) Hui (2009) – studiu retrospectiv desfășurat pe o cohortă de 953 064 pacienți diagnosticați cu dermatită atopică sau eczemă care au primit sau nu tratament cu inhibitori de calcineurină (tacrolimus și pimecrolimus)
  - perioada de monitorizare a fost cuprinsă între anii 2001 și 2004;
  - doar 4% (38 682) dintre pacienți au fost expuși la un inhibitor de calcineurină, 11 898 dintre aceștia, numai la tacrolimus și 4 068 la tacrolimus și pimecrolimus;
  - durata mediană a perioadei de supraveghere a fost 2,4 ani pentru tacrolimus, 1,9 ani pentru pimecrolimus și 2,6 ani pentru pacienții netratați;
  - referitor la cele 11 961 cazuri de cancer raportate între 2001 și 2005, nu s-a observat o diferență între pacienții expuși și cei neexpuși la inhibitori de calcineurină, după ajustarea parametrilor vârstă și sex;
  - în urma analizei realizate după finalizarea studiului s-au identificat 16 cazuri de limfom cu celule T, dintre care 13 au fost limfoame cutanate (care au reprezentat 80% în loc de 30%, procentul estimat); 4 dintre acestea au fost reclasificate, fiind observate anterior utilizării medicamentului tacrolimus;



- în urma ajustării după vârstă și sex, s-a constatat că există un risc crescut de apariție a limfomului cu celule T, la pacienții tratați cu tacrolimus: HR=5.04 <95% CI[2,39-10,63]; p<0,001;
  - după revizuirea informațiilor referitoare la toți pacienții diagnosticați cu limfom cu celule T și luarea în considerare a factorilor de confuzie, riscul limfomului cu celule T pentru pacienții expuși la tacrolimus a fost 3,1 (95% CI [1,4;6,9], p=0.005) comparativ cu pacienții care nu au fost expuși la Protopic;
  - expunerea la tacrolimus de uz topic a fost mai redusă la pacienții diagnosticați cu limfom cu celule T; valoarea mediană a cantității de unguent utilizat a fost 75 g (aproximativ 2,5 tuburi) pentru concentrația 0,1% și 105 g (3,5 tuburi) pentru concentrația 0,03%;
  - cantitățile de unguent cu tacrolimus acumulate nu au fost statistic diferite la pacienții care nu prezentau limfom cu celule T.
- 3) Schneeweiss (2009) – s-a desfășurat pe o cohortă de 1 252 300 pacienți dintre care 31% erau copii; perioada de monitorizare a fost ianuarie 2002 – iunie 2006; a fost urmărit riscul de apariție a limfomului cutanat, în timpul tratamentului cu tacrolimus, pimecrolimus sau corticosteroizi,
- durata medie de supraveghere a fost de 1,5 ani pentru cei tratați cu tacrolimus și pimecrolimus și 1,4 ani, după tratamentul topic cu corticosteroizi;
  - au fost identificate 10 cazuri de limfom printre cei 29 870 pacienți tratați cu tacrolimus de uz topic, ceea ce înseamnă o rată de incidență de 25 la 100 000 pacinți-ani;
  - valori similare au fost obținute pentru pacienții tratați local cu pimecrolimus și corticosteroizi;
  - comparativ cu populația generală, aceste 3 tratamente au fost asociate cu risc crescut de apariție a limfomului, respectiv:
    - RR tacrolimus= 2,82 (95% CI [1,08;7,39]),
    - RR pimecrolimus= 2,89 (95% CI [1,32;6,32]),
    - RR corticosteroizi topici= 2,10 (95% CI [1,01;4,33]);
  - comparativ cu pacienții diagnosticați cu dermatită atopică care nu au primit tratament, cele 3 terapii nu au determinat creșterea riscului de limfom, astfel:
    - RR tacrolimus= 1,97 (95% CI [0,87;4,50]),
    - RR pimecrolimus= 1,79 (95% CI [0,92;3,48]),
    - RR corticosteroizi topici= 1,33 (95% CI [0,73;2,38]).

#### **Rezumat și discuții privind utilizarea medicamentului tacrolimus în dermatita atopică**

Compania nu a desfășurat studii clinice noi pentru evaluarea eficacității medicamentului tacrolimus ca tratament în dermatita atopică și nu au fost publicate alte informații clinice relevante, de la comunicarea opiniilor Comitetului de Experti (din 28 mai 2008 și 5 octombrie 2011).

3 studii clinice observaționale au evaluat riscul carcinogenic pe cohorte extinse de pacienți.

Perioada de monitorizare a pacienților, în cadrul acestor studii, a fost redusă (cel mult 2,6 ani) iar interpretarea rezultatelor s-a realizat cu dificultate din cauza factorilor de confuzie (durata patologiilor inflamatorii asociate cu dermatita atopică, tratamentul cu alte medicamente imunosupresive sau produse din altă categorie, tumori preexistente).

Datele de farmacovigilență colectate pe termen lung s-au dovedit insuficiente și din cauza



factorilor de confuzie, nu s-a putut identifica o legătură cauzală între dezvoltarea cancerelor și expunerea la tacrolimus.

Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru tacrolimus a fost actualizat pentru a include informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentului la pacienții copii (acesta nu este recomandat copiilor sub 2 ani), precauții de utilizare în situația depistării unor fenomene anormale la nivelul barierei cutanate și apariției limfoamelor cutanate.

### **Studii clinice planificate**

- I. APPLES – studiu observațional în care au fost monitorizați la inițierea tratamentului cu tacrolimus pentru dermatita atopică, 8 000 de copii cu vârsta < 16 ani, timp de peste 10 ani,
  - perioada de înrolare s-a finalizat în august 2012, când numărul celor incluși în studiu a fost 8 037, dintre care 209, au provenit din Franța;
  - raportul final al studiului va fi publicat în anul 2022;
  - în momentul prezentării dosarului de către companie, durata medie a expunerii a fost de 2,25 pacienți-ani;
  - datele pe termen lung sunt încă insuficiente pentru obținerea unor concluzii privind efectele carcinogene ale tacrolimusului, mai ales în ceea ce privește cancerul cutanat.
- II. JOELLE (Evaluarea Europeană Longitudinală Comună a medicamentului Protopic administrat în Limfom și Cancer de piele).

Din cauza bias-ului protopatic (eroare cauzată de dificultatea diagnosticării dermatitei atopice și a limfomului cutanat cu celule T, recunoscută de Comitetul Național Francez pentru Farmacovigilență în minutele publicate în noiembrie 2011 [4], care poate cauza administrarea tacrolimusului, în locul unui tratament adecvat pentru limfomul cutanat cu celule T, deoarece manifestările sunt similare) și a limitărilor metodologice ale studiilor publicate (informațiile insuficiente cu privire la riscul dezvoltării limfomului cutanat, după tratamentul cu inhibitori de calcineurină, dimensiunea redusă a eșantionului și perioada de monitorizare a tratamentului cu tacrolimus, pimecrolimus și corticosteroizi de uz topic).

### **Plasarea medicamentului tacrolimus în cadrul strategiilor terapeutice actuale**

Medicamentul tacrolimus este administrat ca terapie de linia a doua în dermatita atopică severă la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 16 ani) care răspund inadecvat sau sunt intoleranți la terapiile convenționale, cum ar fi corticosteroizii de uz topic. Riscul de cancer cutanat nu poate fi exclus și este monitorizat în cadrul Planului European de Management al Riscului.

La pacienții adulți, tacrolimus poate fi utilizat în dermatita atopică forma severă, refractară la corticoterapia topică, care predomină pe față și gât.

A fost precizat că tacrolimus nu prezintă niciun rol terapeutic în dermatita atopică la copii, indiferent de gradul de severitate al afecțiunii, din considerente care vizează metodologia de administrare și profilul de siguranță:

- cazurile de eșec la tratamentele cu corticosteroizi topici, care prezintă o frecvență redusă;
- reacții locale nedorite care apar în urma administrării medicamentului tacrolimus: iritații, arsuri,
- formularea ca unguent îngreunează pansarea copiilor,
- monitorizarea cazurilor de cancer cutanat care au fost tratate eronat cu tacrolimus unguent,
- creșterea riscului absorbției sistemice, în cazul deteriorării barierei cutanate sau ocluziei și



detectarea riscului de cancer la nivelul pielii pentru pacienții în urma expunerii îndelungate la tacrolimus.

### **Concluzii ale experților HAS**

Dermatita atopică este afecțiune cronică, recidivantă, inflamatorie, care se manifestă în prima fază prin episoade acute, inflamație, mâncărime, puroi și cruste. Se pot produce și infecții complicate. Formele severe, refractare duc la incapacitate și afectează considerabil calitatea vieții.

Tratamentul este în principal simptomatic.

Prin prisma eficacității similare a medicamentului tacrolimus cu cea a corticoizilor topici, după eșecul terapiilor convenționale (care includ corticosteroizi) dar și riscul potențial asociat cancerului de piele, raportul beneficiu/risc, mai ales pentru copii, este redus.

La pacienții adulți, tacrolimus este medicație de linia a doua, indicat în formele severe, rezistente la corticoizii topici, dacă acestea nu sunt foarte extinse și apar în special pe față și gât pentru pacienții care prezintă intoleranță sau răspuns inadecvat la terapiile convenționale, cum ar fi corticosteroizii de uz topic.

În Franța sunt disponibile tratamente alternative pentru dermatita atopică. Lipsa răspunsului la corticosteroizii de uz topic este cauzată de o aderență redusă la tratament, aplicarea incorectă sau corticofobia. Educația medicală permite utilizarea corectă a tratamentului topic cu corticosteroizi.

Studiile analizate au demonstrat că un corticosteroid de uz topic cu potență mare s-a dovedit la fel de eficient ca tacrolimus pentru tratamentul dermatitei atopice diagnosticate la copii. La pacienții adulți, procentul respondenților a fost considerabil mai mic decât cel pentru tacrolimus. Ciclosporina și fototerapia pot fi de asemenea utilizate ca tratamente de linia doua în formele severe și extinse, la adulți.

**Beneficiul terapeutic** pentru medicamentul tacrolimus a fost considerat:

- **redus** în dermatita atopică severă la pacienții care prezintă răspuns inadecvat sau intoleranță la terapiile convenționale, cum ar fi corticosteroizii topici;
- **insuficient** în tratamentul dermatitei atopice moderate, administrat ca tratament de întreținere la pacienții adulți.

Tacrolimus reprezintă o terapie de linia a doua indicată în dermatita atopică severă la pacienții adulți care sunt intoleranți sau răspund inadecvat la corticosteroizii de uz topic. Se recomandă ca Protopic să nu fie utilizat în dermatita atopică la copii.

În concluzia raportului, Comisia de Transparență a recomandat rambursarea medicamentului tacrolimus, în Franța, pentru formele severe de dermatită atopică la pacienții adulți și adolescenți (cu vârstă de minimum 16 ani) dacă se demonstrează că aceștia nu răspund adecvat la tratamentele convenționale, (corticosteroizii de uz topic). Procentul de rambursare a fost stabilit la 15%. Tacrolimus nu este rambursat pentru utilizare în dermatita atopică la pacienții copii.

## **2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate**

### **2.2.1. NICE**

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul cu DCI Tacrolimus indicat în dermatita atopică forma moderată până la severă la pacienții adulți și copiii cu vârsta  $\geq 2$  ani **recomandând rambursarea** acestuia, numai ca medicație de linia a doua [4], dacă există risc de reacții adverse severe din cauza utilizării de corticosteroizi topici care pot cauza atrofie cutanată ireversibilă.

Medicamentul Tacrolimus nu este recomandat ca tratament de primă linie în eczema atopică.





### **Informații privind eficacitatea clinică**

Eficacitatea clinică a medicamentului tacrolimus a fost estimată în urma analizei a zece studii clinice randomizate; 4 au înrolat pacienți copii și 6 pacienți adulți diagnosticați cu dermatită atopică forma moderată până la severă.

În două dintre studii efectul medicamentului tacrolimus a fost comparat cu cel al corticosteroizilor topici care au o potență moderată (n=374 și n=417) iar în alte două, cu placebo (n=180 și n=352). Au fost luate în considerare numai rezultatele obținute după administrarea medicamentului cu concentrația 0,03% deoarece, tacrolimus 0,1% nu a fost autorizat pentru utilizare la copii.

În 3 studii clinice randomizate, pacienții adulți au fost tratați cu corticosteroizi topici cu potență mare (n=181, n=570 și n=975) iar cei din grupurile comparator, cu placebo (n=14, n=215 și n=632).

În ceea ce privește tratamentul pacienților copii, au fost analizate două studii clinice în care tacrolimus 0,03% a fost comparat cu corticosteroizi de potență medie. Tacrolimus 0,03% s-a dovedit mai eficient după 3 săptămâni de administrare, producând o ameliorare de cel puțin 90% (de la „eliminare” la „ameliorare excelentă”) a valorilor globale ale succesului tratamentului, determinate de medic (scorul PGE) și un risc relativ RR=2,56 (95% CI [1,95-3,36]).

Ambele studii, în care au fost incluși copii, au demonstrat superioritatea medicamentului tacrolimus 0,03% versus placebo în ceea ce privește scorul PGE: 56,5% vs. 15,7%, p<0,001 și 69% vs. 38%, p<0,01. Diferențe semnificative statistic au fost demonstrate și în ceea ce privește scorul EASI (indicele de severitate și extindere a eczemei), prurit și raportările pacienților despre starea generală. Numărul pacienților care au fost pierduți pe parcursul perioadei de supraveghere a fost mai mare în grupurile care au primit placebo (56% vs. 17% în primul studiu, respectiv 15,9% vs. 8,1% în cel de-al doilea studiu).

Rezultatele analizei studiilor în care au fost înrolați pacienți adulți (n=181 și n=570) nu au demonstrat o diferență statistic semnificativă între tacrolimus 0,1% și corticosteroizi de uz topic cu potență mare pentru pacienții care au prezentat o ameliorare de cel puțin 75% a PGE la 3 săptămâni (RR=1,08, 95%CI [0,97-1,21]).

În urma unui studiu în care au fost înrolați 975 de pacienți s-a constatat o ameliorare a valorii PGE după tacrolimus (62,9% vs. 40,7% la 3 luni, respectiv o diferență de 22,2% (95% CI [16,1-28,4]), comparativ cu o schemă de tratament care cuprinde corticosteroizi de uz topic. S-a observat o îmbunătățire în scorul EASI modificat:

- mEASI,obiectivul principal, a fost cel puțin 60% la 3 luni,
- ameliorarea valorii mediane a scorului mEASI de 83,3% vs. 76,9% la 3 luni, p<0,001,
- reducerea zonei afectate, conform indicelui BSA,
- un procent mai mare de pacienți care prezintă o stare de sănătate mai bună – nu se precizează care este acest procent.

25,5% dintre pacienții tratați cu tacrolimus comparativ cu 42,1% dintre cei care au primit corticosteroizi topici au fost pierduți în timpul procesului de supraveghere.

În raportul NICE sunt prezente și rezultatele altor două studii clinice în care eficacitatea medicamentului tacrolimus 0,1% nu a fost superioară comparativ cu a corticosteroizilor cu potență mare, de uz topic, deși s-a observat ameliorarea scorului mEASI pentru tacrolimus 0,03% comparativ cu corticosteroizii: 71% vs. 83%, p<0,05. 11,5% dintre pacienții tratați cu tacrolimus comparativ cu 9,1% dintre cei care au urmat tratament numai cu baza de unguent (vehicol, placebo), au fost pierduți în perioada de



control (supraveghere). Procentul pacienților pierduți în perioada de control a fost mai mare în grupurile care au primit placebo: 68,4% vs. 26,7% și 38,9% vs. 13,2%.

Măsurile privind calitatea vieții au fost evaluate în urma prelucrării datelor rezultate din două studii clinice în care s-a folosit un comparator activ (n=975) și placebo (n=985, fiind înrolați pacienți adulți și copii). În ambele studii calitatea vieții a fost determinată cu ajutorul scalei DLQI. S-a observat că un număr mai mare de pacienți și-au ameliorat starea de sănătate după tacrolimus 0,1% față de corticoterapia de uz topic: 66,7% vs. 58,5% la 3 luni și 74,3% vs. 69,2% la 6 luni; semnificația statistică nu a fost precizată.

Față de placebo, tacrolimus în ambele concentrații, a determinat ameliorări semnificative la pacienții adulți în ceea ce privește simptomatologia și starea de sănătate, activitățile curente, relațiile personale și tratamentul,  $p=0,0001$ . La copii, tacrolimus 0,03% s-a dovedit a fi mai eficient decât placebo pentru toți indicatorii cu excepția celui referitor la relațiile personale (de la  $p<0,0001$  la  $p=0,02$ , respectiv la  $p=0,001$  pentru copiii mici).

În ceea ce privește efectele adverse (infecțiile cutanate), diferențele dintre tacrolimus și corticosteroizii de uz topic nu au fost semnificative statistic. S-au constatat mai multe cazuri de erupții cutanate la copiii tratați cu tacrolimus 0,03% comparativ cu cei care au primit corticosteroizi (RR=1,97, 95%CI [1,25 - 3,11]) și la pacienții adulți după tacrolimus 0,1% față de regimul cu corticosteroizi (RR=4,17, 95% CI [3,36-5,18]). Numărul cazurilor în care tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse a fost similar pentru tacrolimus și corticosteroizii de uz topic: 1,6% până la 3,9% în grupul tratat cu tacrolimus versus 1,6% până la 3,3% în brațul corticosteroizilor. În brațul placebo comparativ cu brațul tacrolimus procentul pacienților care au întrerupt tratamentul a fost considerabil mai mare: 4,5% până la 12,3% (placebo) vs. 2,9% până la 5,7% (tacrolimus).

Per total, tacrolimus s-a dovedit a fi mai eficient în tratarea dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți și copii, față de placebo. Indicatorii analizați pentru copii au sugerat că efectul tratamentului cu tacrolimus este superior celui cu corticosteroizi de uz topic dar nu au fost analizate studii clinice în care comparatorii să fie reprezentați de corticosteroizi cu potență mai mare; pentru pacienții adulți tacrolimus 1% a fost mai eficace, semnificativ statistic, față de corticosteroizii de uz topic dar, totodată, nu și-a demonstrat eficacitatea în studii care au inclus 570 și respectiv 181 pacienți.

#### **Informații privind cost-eficacitatea**

În analiza raportului cost/eficacitate la pacienții copii, a fost utilizat modelul Grupului de Evaluare și un interval de 14 ani pentru a include situațiile în care boala a fost tratată. Pornind de la prezumția că a inclus toți pacienții cu vârsta de 2 ani, modelul a estimat costurile per QALY per tratament de prima și a doua linie ca fiind £ 9100 respectiv £ 14 200, comparativ cu practica standard în care se utilizează numai corticosteroizii de uz topic.

S-a estimat că eczemele se dezvoltă mai puțin în zonele sensibile (față, subrațe) deoarece există riscul de atrofie a pielii, iar costurile per QALY adițional sunt mai mari: £ 35 700 pentru terapia de linia întâi, în timp ce, ca terapie de linia a doua, au predominat corticosteroizii de uz topic. Tacrolimus s-a dovedit a fi mai puțin eficient și mai costisitor comparativ cu corticosteroizii.

Costul per QALY adițional la pacienții adulți tratați cu tacrolimus ca medicație de linia întâi pentru eczemă, a fost de £ 37 400, comparativ cu tratamentul standard cu corticosteroizi de uz topic. Terapia de linia a doua a eczemei corporale cu tacrolimus are un preț mai mic decât al corticosteroizilor de uz topic dar determină un număr mai mic de QALYs. Costul per QALY pentru tacrolimus utilizat în eczema care a din



sensibile a fost £ 11 900. Ca tratament de linia a doua, corticosteroizii topici s-au dovedit superiori medicamentului tacrolimus.

Estimarea corectă a cantității de unguent utilizată (2,3 g în loc de 6,8 g/zi) pentru pacienții adulți, a determinat reducerea scorului ICER la £ 30 300 per QALY. Tratamentul de linia a doua cu tacrolimus are un cost mai mic comparativ cu corticosteroizii, ceea ce înseamnă mai puțini QALY. Scorul ICER determinat pentru dermatita atopică dezvoltată în zonele sensibile ale corpului, a fost de asemenea redus £ 7 000 per QALY, corticosteroizii fiind dominanți comparativ cu tacrolimusul.

Per total s-a estimat că tratamentul cu tacrolimus, indiferent de linia terapeutică (prima sau a doua) este mai costisitor decât corticosteroizii, în toate situațiile, cu excepția tratamentului de linia a doua, la adulți; diferențele absolute în termeni de QALY au fost foarte mici.

Grupul de Evaluare a desfășurat și analize de probabilitate. Rezultatele modelelor au prezentat o incertitudine marcantă, cauzată, mai ales, de beneficiile incrementale predictive care s-au dovedit foarte mici.

Producătorul a realizat o analiză a cost-eficacității medicamentului tacrolimus, în care s-au urmărit zilele de boală (DCDs) și a fost comparat tratamentul cu tacrolimus în ambele concentrații, administrat anterior utilizării de corticosteroizi, într-o unitate spitalicească. Modelul adoptat a fost un semi-Markov organizat în 4 brațe: corticosteroizi cu acțiune locală în forma moderată sau severă a bolii și tacrolimus în dermatita atopică moderată sau severă, fiecare incluzând 4 stadii de progresie a bolii: vindecată sau virtual vindecată, controlată moderat, necontrolată și acută. Fiecare braț a fost monitorizat timp de 27 săptămâni la adulți și 15 săptămâni la copii, corespunzător duratei din studiile clinice.

În alt scenariu perioada de timp a fost de 51 săptămâni, conform estimării de eficacitate furnizate de experți iar ciclosporina a fost inclusă ca și comparator pentru pacienții adulți cu eczemă atopică. În model au fost cuprinse și zilele pierdute.

Rezultatele au fost prezentate ca medie a ratelor de cost-eficacitate și nu în funcție de scorul ICER. Datele referitoare la primul scenariu au indicat că tacrolimus 0,03% a fost predominant față de corticosteroizii topici și tacrolimus 0,1%, respectiv, tacrolimus în concentrația mai mică determină mai puține DCDs iar tratamentul este mai costisitor decât cele două alternative.

În contrast, la copiii diagnosticați cu dermatită atopică severă, eficacitatea medicamentului tacrolimus 0,03% și a corticosteroizilor a fost superioară comparativ cu cea a medicamentului tacrolimus 0,1%.

Per ansamblu, diferențele privind costurile și eficacitatea tratamentului cu tacrolimus comparativ cu cea a corticoterapiei topice au fost foarte mici, iar rezultatele, sensibile la factorii referitori la cost și eficacitate.

La pacienții adulți, rezultatele primului scenariu au demonstrat că tacrolimus a prezentat o eficacitate superioară comparativ cu corticosteroizii de uz topic la pacienții diagnosticați cu dermatită atopică forma moderată sau severă; în al doilea scenariu, la 51 de săptămâni tacrolimus a indus un număr mai mare de zile în care a predominat boala, comparativ cu corticoterapia, dar tratamentul cu tacrolimus a fost mai costisitor.

Pacienții diagnosticați cu dermatită atopică severă tratați cu ciclosporină au raportat mai multe zile de boală decât cei care au urmat tratament cu tacrolimus deși costul terapiei cu ciclosporină a fost mai mare. Modelele s-au reflectat în analize realizate ulterior. Rezultatele obținute au fost influențate de diferiți factori (economici, demografici, politici).



În concluzia raportului, experții NICE recomandă corticosteroizii de uz topic ca terapie de primă linie în eczema atopică. Se consideră că tratamentul cu tacrolimus are un cost mare și poate produce, pe termen lung, reacții adverse care nu au fost încă documentate. Tacrolimus reprezintă o alternativă terapeutică de linia a doua, utilizată la copii cu vârsta de peste 2 ani și pacienți adulți care prezintă dermatită atopică moderată până la severă.

### 2.2.2. SMC

Medicamentul tacrolimus administrat ca *tratament de întreținere pentru dermatita atopică moderată până la severă în scopul prevenirii crizelor acute și prelungirii intervalului dintre acestea, administrat la copiii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani) care prezintă o frecvență crescută a exacerbărilor (de exemplu 4 sau de mai multe ori pe an) și au prezentat un răspuns inițial după maximum 6 săptămâni de tratament cu tacrolimus unguent utilizat de două ori pe zi* **a fost acceptat în vederea rambursării [4]** cu recomandarea inițierii tratamentului de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratarea dermatitei atopice.

Administrarea de două ori pe săptămână a tratamentului cu tacrolimus unguent a determinat o scădere a frecvenței exacerbărilor afecțiunii față de utilizarea intermitentă, în situația intensificării simptomelor.

#### **Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului tacrolimus**

Dermatita atopică sau eczema atopică este o afecțiune inflamatorie cutanată caracterizată prin prurit intens, uscăciunea pielii, înroșirea acesteia, inflamație și exudat. În general dermatita atopică prezintă o evoluție cronică a crizelor și remisiilor. Tacrolimus este un inhibitor de calcineurină cu efect imunosupresiv de reducere a inflamației prin supresia răspunsului celulelor T.

Tacrolimus unguent de concentrație 0,03%, este autorizat pentru aplicarea de două ori pe zi în tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la copiii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani) care nu răspund adecvat sau sunt intoleranți la terapiile convenționale cu corticosteroizi de uz topic. Prezenta cerere de evaluare reprezintă o extindere a indicației aprobate pentru pacienții copii care au raportat o frecvență crescută a exacerbărilor (mai mult de 4 pe an) și răspuns inițial la tratamentul de 6 săptămâni cu tacrolimus unguent (două administrări pe zi).

Rezultatele privind eficacitatea medicamentului tacrolimus 0,03% provin dintr-un singur studiu pivot în care unguentul a fost utilizat ca tratament de întreținere pentru pacienții pediatrici. Într-un studiu cu design deschis au fost înrolați pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani, diagnosticați cu dermatită atopică moderată până la severă, tratați cu tacrolimus unguent administrat de două ori pe zi, 8 zile timp de 6 săptămâni, până la ameliorarea afecțiunii, respectiv obținerea de către investigator a unui scor global de evaluare, IGA  $\leq 2$  (afecțiune vindecată, aproape vindecată sau forma moderată). Ulterior pacienții au fost randomizați în raport 1:1 la tacrolimus 0,03% sau vehicul (placebo) administrat de două ori pe săptămână timp de 12 luni. Au fost excluși din studiu pacienții cu scor IGA  $> 2$ . Stratificarea s-a realizat pe centre, în funcție de severitatea bolii.

În cazul exacerbării bolii într-unul dintre grupuri, pacienții au fost tratați cu tacrolimus administrat de două ori pe zi timp de 6 săptămâni până la obținerea unui scor IGA  $\leq 2$  înainte de revenirea la tratamentul randomizat dublu-orb original.

Obiectivul principal urmărit a fost numărul de exacerbări ale afecțiunii (definite printr-un scor IGA de 3-5, moderat, sever sau foarte sever, măsurat în prima zi a exacerbărilor, care necesită mai mult de 7 zile de tratament cu tacrolimus), constatat în timpul perioadei de control, care a necesitat intervenții



terapeutice substanțiale.

Obiectivele secundare au inclus numărul total al exacerbărilor, durata administrării tratamentului pentru exacerbări și intervalul de timp până la primul caz de exacerbare a bolii.

Indicatorii folosiți pentru evaluarea ameliorării clinice și calității vieții au fost: scorurie IGA, EASI și EASI modificat (mEASI). Calitatea vieții a fost estimată în baza scorului DLQI. S-a utilizat metodologia *ultimei observații transmise* (LOCF), pentru a contabiliza datele lipsă.

267 pacienți au fost înrolați în studiu; 125 dintre aceștia au fost randomizați fie la tacrolimus 0,03% fie la baza de unguent (placebo), administrat de două ori pe săptămână. Valoarea mediană a numărului exacerbărilor afecțiunii, care au necesitat o intervenție terapeutică substanțială, a fost semnificativ mai mică în grupul tacrolimus comparativ cu placebo (diferența mediană a fost 1,0).

50% față de 30% dintre pacienții tratați cu tacrolimus respectiv placebo nu au prezentat exacerbări care să necesite o intervenție terapeutică substanțială. Analiza de subgrup pentru pacienții care prezintă forme moderate și severe ale bolii a indicat că valoarea mediană a numărului de cazuri de exacerbări care necesită o intervenție terapeutică substanțială a fost 1.0 (n=78) respectiv 2.9 (n=75) și că 46% respectiv 21% dintre pacienți nu au raportat exacerbări care să necesite o intervenție terapeutică majoră, ceea ce confirmă diferența semnificativă dintre grupuri. Analiza de severitate individuală, obiectiv principal urmărit în studiul clinic, nu a fost statistic semnificativă în subgrupul care prezintă forma severă a bolii.

În subgrupul cu afecțiuni moderate și severe, obiectivele secundare asociate exacerbării sunt semnificativ în favoarea medicamentului tacrolimus. Valorile au fost comparabile între cele două grupuri de tratament, la sfârșitul perioadei de control.

#### **Informații privind siguranța tratamentului cu tacrolimus**

În timpul studiului pivot nu au fost raportate evenimente adverse cauzate de tacrolimus, care să nu fi fost cunoscute. În subgrupul pacienților cu dermatită atopică formele moderată și severă, cele mai comune evenimente adverse înregistrate în grupul care a primit tratament de întreținere, comparativ cu cel care a urmat tratament de atac au fost:

- impetigo (7,7% versus 2,7%),
- infecții la locul injectării (6,4% vs. 4,0%),
- prurit (9,0% vs. 2,7%),
- nazofaringită (9,0% versus 6,7%).

#### **Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului tacrolimus**

În studiul clinic se compară utilizarea medicamentului tacrolimus administrat de două ori pe săptămână ca tratament de întreținere, cu doze intermitente pentru tratarea exacerbărilor din dermatita atopică. Rezultatele au demonstrat că tacrolimus administrat ca terapie de întreținere a produs reducerea semnificativă a numărului exacerbărilor comparativ cu terapia intermitentă, indiferent de gradul inițial de severitate al patologiei.

Pacienții înrolați în studiu prezentau dermatită atopică forma ușoară până la severă deși tacrolimus a fost autorizat pentru punerea pe piață ca tratament al formelor moderate și severe. Deși analiza de subgrup a confirmat că rezultatele pentru obiectivul primar se confirmă și în cazul populației înrolate, designul studiului clinic nu a fost potrivit pentru testarea semnificației statistice în cadrul



subgrupurilor.

Prin utilizarea design-ului de tip deschis s-a urmărit stabilizarea afecțiunii anterior randomizării, ceea ce ar putea cauza bias-ul rezultatelor pentru pacienții care au răspuns la tratamentul cu tacrolimus, deoarece numai pacienții controlați/monitorizați au fost eligibili pentru randomizare. Totuși, conform autorizării, pacienții eligibili pentru tratamentul de întreținere cu tacrolimus trebuie să fie toți cei care au răspuns după terapia inițială cu tacrolimus.

În practică, terapia de întreținere cu tacrolimus va fi utilizată numai pentru pacienții care au răspuns inițial la tacrolimus, administrat de două ori pe zi, pentru tratamentul sau prevenirea recurențelor. Autorizarea terapiei recurențelor din dermatita atopică se face dacă pacienții răspund inadecvat sau prezintă intoleranță la corticoterapia convențională. Această recomandare nu a reprezentat un criteriu de includere în studiul clinic astfel că procentul pacienți care nu au răspuns sau au fost intoleranți la terapiile convenționale nu se cunoaște.

În timpul perioadei de control s-a observat o variație mare a cantității de unguent utilizate la pacienții din ambele grupuri, ceea ce a dus la compararea cu dificultate a cantităților relative de unguent folosite în terapia de întreținere sau ca strategie intermitentă. Nu a fost clar dacă tratamentul de întreținere a determinat utilizarea tacrolimusului în cantități mai mici decât ar fi necesar în tratamentul intermitent.

Cu toate că a fost utilizată metoda LOCF pentru contabilizarea datelor lipsă, s-a considerat că intervalele de discontinuitate înregistrate în perioada de control, pot influența rezultatele și cauza bias.

Cazuri de limfom și malignitate cutanată au fost raportate la pacienții care au utilizat tacrolimus unguent. Deși studiile desfășurate pentru tratamentul intermitent cu durată de până la 4 ani, nu au prezentat informații referitoare la dezvoltarea limfomului, un studiu recent de cohortă a sugerat un risc crescut de limfom cu celule T, după administrarea unguentului tacrolimus. Se consideră că tratamentul cu tacrolimus este sigur și tolerat de pacienți pe o perioadă de 12 luni, ulterior fiind necesară reevaluarea stării de sănătate a pacientului în vederea adoptării deciziei de continuare a tratamentului cu tacrolimus peste 12 luni.

### **Informații comparative de farmacoconomie**

Producătorul a prezentat o analiză de cost-utilitate pentru tacrolimus administrat în dermatita atopică recurentă la pacienții care au răspuns inițial după administrarea de două ori pe zi, până la 6 săptămâni. Tacrolimus trebuie utilizat în terapia recurențelor și în cea de întreținere numai dacă pacienții nu prezintă răspuns adecvat sau sunt intoleranți la corticoterapia convențională.

Datele clinice obținute din analizele de subgrup au reflectat indicația autorizată în studiul pivot și au fost folosite pentru modelarea costurilor și beneficiilor tratamentului pentru o perioadă de un an. Valorile de utilitate folosite în model provin din literatura de specialitate și au fost folosite și de NICE pentru evaluarea tehnică a tratamentului în dermatita atopică.

Estimarea utilizării resurselor s-a realizat ținând cont de opinia clinică, fiind influențate în mare măsură de medicația folosită de pacienții care au întrerupt tratamentul cu tacrolimus și au fost tratați cu steroizi de uz oral și fototerapie.

În cadrul analizei producătorul a estimat că tratamentul de întreținere cu tacrolimus va fi mai eficient decât al recurențelor și va determina economii de £623 pentru pacienții diagnosticați cu dermatită atopică forma moderată respectiv de £1,560 la cei cu manifestări severe ale afecțiunii. Câștigul estimat a



fost de 0.01 și respectiv 0.09 per QALY. Când tratamentul întreruperii terapiei a fost exclus din model, scorul ICER a crescut la £10,558 per QALY pentru subgrupul în care afecțiunea prezenta forme moderate fiind totuși dominantă în subgrupul cu forme severe ale afecțiunii.

Analiza a prezentat unele limitări:

- rezultatele obținute pentru obiectivul principal nu au fost utilizate direct în model; în locul acestora, datele obținute în urma studiului pivot au inclus numărul zilelor cu exacerbări, cantitatea de unguent folosită zilnic, numărul total de zile din cadrul tratamentului cu tacrolimus și ratele de întrerupere a acestuia; deși datele au provenit din măsurarea rezultatelor analizei secundare care se poate să nu fi fost statistic suficientă pentru detectarea diferențelor semnificative, analiza a fost considerată rezonabilă,
  - s-a presupus că toate terapiile alternative (fototerapia, steroizii de uz oral și cei topici) sunt la fel de eficiente iar rezultatele analizei de sensibilitate au fost suficient de robuste la schimbare,
- În concluzie, s-a considerat că modelul economic a fost demonstrat.

Nu a fost solicitată includerea medicamentului într-o schemă de Acces pentru Pacienți.

### 2.2.3. IQWIG/G-BA

Pe site-ul oficial al Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) nu este publicat un raport de evaluare tehnică pentru medicamentul tacrolimus. Comitetul Federal (GBA) a publicat în 4 septembrie 2003 o notificare pentru Comisia Federală a Medicilor și Casele de Asigurări de Sănătate privind modificarea Directivelor referitoare la prescrierea medicamentelor de către medicii contractanți în care se regăsește și medicamentul cu DCI Tacrolimus (DC: Protopic).

Tacrolimus este autorizat numai pentru tratarea eczemei atopice de severitate medie până la gravă la adulți și copii cu vârsta de peste 2 ani (lipsește informațiile referitoare la copii cu vârsta mai mică de 2 ani) care nu au răspuns suficient la terapia tradițională.

Se precizează că studiile comparative în baza cărora s-a realizat autorizarea medicamentului nu au inclus explicit asemenea pacienți. Utilizarea tacrolimusului ca terapie de prima linie este considerată nerentabilă.

În cadrul analizelor comparative directe au fost raportate mai multe reacții adverse locale după utilizarea unguentului Protopic chiar și după folosirea numai a bazei de unguent (vehicol, placebo), decât în cazul corticoterapiei.

Durata studiilor comparative nu a depășit 3 săptămâni, astfel că nu a fost posibilă o evaluare concluzivă, mai ales cu privire la reacțiile adverse pe termen lung ale diferitelor opțiuni de tratament.

Se pare că Tacrolimus prezintă o eficacitate comparabilă cu cea a glucocorticoizilor cu eficacitate medie până la mare.

Nu au fost realizate studii comparative directe cu alte macrolide imunosupresoare de uz topic. Se presupune că pimecrolimus este mai puțin eficient decât tacrolimus.

Tacrolimus este extras din actinobacteria *Streptomyces tsukubaensis*. Acesta se combină cu o imunofilină plasmatică specifică (FKBP12) și inhibă în celulele T, căile dependente de calciu ale transducției de semnal, blocând sinteza IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 și a altor citokine (precum GM-CSF, TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ ). S-a demonstrat împiedicarea eliberării de mediatori inflamatori din celulele grase ale pielii, precum și din granulocitele bazofile și eozinofile. În cazul pacienților cu eczemă atopică, ameliorarea leziunilor epidermise a fost asociată cu reducerea acțiunii de stimulare excesivă a celulelor T. Mecanismul de acțiune



al medicamentului tacrolimus nu este complet elucidat. Semnificația clinică a mecanismelor descrise pentru tratarea eczemei atopice nu este cunoscută.

Eficacitatea medicamentului tacrolimus a fost testată în cadrul a 5 studii de fază III relevante, care s-au desfășurat în Europa și America. În cazul pacienților înrolați, o treime din suprafața corpului era afectată de dermatită iar aproximativ o jumătate dintre pacienți suferea de o boală severă.

Tratamentul cu Tacrolimus unguent a demonstrat în studiile comparative directe care au o durată de 3 până la 12 săptămâni, rezultate semnificativ mai bune comparativ cu baza de unguent. Aproximativ de 3 până la 4 ori mai mulți pacienți au răspuns la Tacrolimus față de baza de unguent (baza de unguent 7-8%, Tacrolimus 0,03% - 35% iar Tacrolimus 0,1%- 40%).

S-au efectuat studii comparative asupra glucocorticoizilor topici. Alegerea unui steroid de referință cu acțiune slabă nu a fost considerată optimă, din cauza acțiunii limitate. În comparație cu corticosteroizii cu acțiune medie (butirat de hidrocortizon 0,1%) tacrolimus nu a prezentat, după administrarea la pacienții adulți, o diferență semnificativă în ceea ce privește acțiunea. În două studii comparative de fază III, desfășurate în Japonia pe un număr de 329 de pacienți, acțiunea medicamentului tacrolimus 0,1% a fost comparabilă cu a corticosteroidului topic cu acțiune mare (0,12%) și superioară față de alcometazondipropionat 0,1% care are o acțiune medie. Reaparția îmbolnăvirilor nu a fost luată în considerare în studiile clinice.

În cadrul studiilor desfășurate în SUA a fost identificat un nou puseu la aproximativ jumătate dintre pacienți, la două săptămâni după întreruperea terapiei. La studiile europene s-a menținut o ameliorare moderată la aproximativ jumătate dintre pacienți, la două săptămâni după întrerupere.

Referitor la profilul de siguranță al medicamentului tacrolimus, s-a observat că la 50% dintre pacienți au apărut, pe zonele tratate, iritații ale pielii de diverse tipuri: arsuri, purit și s-a observat înroșirea pielii; acestea au dispărut în decurs de o săptămână. A fost raportată o sensibilitate crescută a pielii cu senzație de pișcăături și hiperestezie față de alcool.

Alte efecte secundare raportate frecvent au fost: foliculita, acnea și herpesul simplex (labial și eczema herpeticatum - erupție Kaposi variceliformă).

În cadrul studiilor clinice au apărut limfadenopatii la 0,8% dintre pacienți. În cea mai mare parte era vorba de infecții care s-au diminuat sub tratament adecvat cu antibiotice. În cazul pacienților la care a fost realizat un transplant pe parcursul terapiei cu imunosupresoare, s-a constatat că riscul apariției unui limfom este crescut; de aceea, se recomandă ca pacienții tratați cu Tacrolimus, care dezvoltă o limfadenopatie, să fie supravegheați pentru a se asigura că limfadenopatia dispare. Dacă nu se poate identifica precis cauza bolii sau dacă există o mononucleoză infecțioasă, se recomandă întreruperea tratamentului cu tacrolimus.

Efectul tacrolimusului asupra sistemului imunitar în dezvoltare la copii, nu este cunoscut. Nu se recomandă vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus. În cazul vaccinurilor vii atenuate (împotriva pojarului, oreionului, rubeolei sau poliomielitei), perioada de așteptare este de 28 de zile iar pentru vaccinurile inactivate (anti-tetanic, difteric, tuse convulsivă sau anti-gripal), 14 zile.

În cadrul unui studiu de fotocarcinogenitate, șoarecii albi și fără păr, au fost tratați cronic cu tacrolimus unguent și radioterapie. Animalele care au primit tacrolimus unguent au prezentat o perioadă statistic semnificativ mai scurtă până la apariția tumorilor de piele (carcinom epitelial în plăci) și un număr crescut de tumori. Nu se cunoaște în ce măsură aceste rezultate pot fi transferate pe oameni. Conform informațiilor de specialitate ale producătorului, pielea nu trebuie expusă, pe cât posibil, la lumina soarelui





pe timpul tratamentului cu Tacrolimus unguent. Ar trebui evitate utilizarea luminii ultraviolete (UV) în solarii precum și terapia cu UVB și UVA în combinație cu psoralenele (PUVA). Medicul trebuie să consilieze pacienții cu privire la măsurile adecvate de protecție la lumină (de ex. evitarea expunerii prelungite la soare, folosirea de produse fotoprotectoare și acoperirea pielii cu îmbrăcăminte adecvată).

Nu se cunoaște dacă durata tratamentului care depășește doi ani este asociată cu riscul de supresie imună locală și poate determina infecții sau tumori maligne cutanate.

Timp de două ore înainte respectiv după aplicarea unguentului cu tacrolimus nu se recomandă utilizarea produselor de îngrijire a pielii, pe aceeași zonă. Nu există informații cu privire la utilizarea simultană a altor preparate topice și steroizi sistemici sau produse de supresie imună. Prescrierea sistematică de inhibitori CYP3A4 (de ex. eritromicină, itraconazol, ketoconazol și diltiazem) la pacienții la care suprafața afectată este extinsă trebuie să se facă cu prudență.

Medicamentul tacrolimus este rambursat în Germania în procent de 100%.

### **3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Tacrolimus este rambursat în 17 state membre ale Uniunii Europene în următoarele grupe de compensare:

- 100% - Austria, Danemarca, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Suedia și Marea Britanie,
- 80% - Luxemburg, Slovacia,
- 75% - Belgia, Grecia,
- 70% - Slovenia,
- 69% - Republica Cehă,
- 55% - Ungaria,
- 37% - Portugalia,
- 15% - Franța.

### **4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI**

Opțiunile terapeutice în dermatita atopică recomandate în Ghidul de Tratament elaborat de Forumul Dermatologic European [8] sunt următoarele:

- ❖ tratament de bază pentru funcția de barieră cutanată care a fost compromisă și tratament emolient
  - tratament emolient și de îngrijire a pielii – este necesar deoarece este afectat catabolismul filagrinei (Palmers et al., 2006), ce determină deficiența lipidelor intercelulare care formează stratul cornos cu un raport indecvat între colesterol, acizi grași esențiali și ceramide care cauzează pierderea de apă la nivel transdermic și determină apariția microfisurilor epidermice;
  - afectarea funcției de barieră a pielii determină apariția inflamației și a dezechilibrului enzimatic protează-antiprotează (Briot et al., 2009),
    - se vor utiliza: geluri, emulsii, soluții micelare,
    - se recomandă prescrierea emolienților în cantități adecvate și utilizarea frecventă în cantități de 250 g pe săptămână,
  - curățare și spălare hipoclorit de sodium (NaOCl) pentru inhibarea activității bacteriene; în cazul pielii impetiginizate sau ihtiotice sunt recomandate sărurile de baie,



- terapie topică cu antiinflamatoare trebuie să aibă o putere suficientă de acțiune, un dozaj corespunzător și să fie aplicată corespunzător, pe pielea hidratată, mai ales când se folosesc unguentele;
  - se recomandă aplicarea cremei emoliente cu 15 minute anterior terapiei antiinflamatoare de uz topic; dacă emolientul este unguent, aplicarea se face la 15 minute după antiinflamator;
  - cantitatea utilizată este de aproximativ 0,5 g;
- ✓ glucocorticosteroizi de uz topic sunt medicamente antiinflamatoare care se utilizează mai ales în faza acută (recomandarea experților, D); se vor utiliza medicamentele care prezintă un raport beneficiu/risc favorabil,
- ✓ corticosteroizii de uz topic au un efect semnificativ în ameliorarea leziunilor pielii comparativ cu placebo (recomandare grad 1b, A); se va utiliza de două ori pe săptămână pentru prevenirea recidivelor,
- ❖ inhibitori de calcineurină cu acțiune topică: **tacrolimus unguent** și pimecrolimus cremă, administrate de două ori pe săptămână, prezintă un efect semnificativ comparativ cu placebo în tratamentul pe termen scurt și lung (recomandare grad 1b, A); se recomandă utilizarea mai ales în zone sensibile (față, zone intertriginoase, anogenitale);
- ❖ tratament antipruritic
  - ✓ glucocorticosteroizi, în faza inițială când pruritul se exacerbează (recomandare grad 1b, A),
  - ✓ interferon gamma (recomandare grad 2b, B),
  - ✓ inhibitori de calcineurină (recomandare grad 1b, A),
  - ✓ terapie UV, radiații cu bandă îngustă NB-UVB (2b, B), UVA1 în doze mari se recomandă în cazurile severe,
  - ✓ imunosupresie sistemică
    - steroizi de uz sistemic (recomandare grad D),
    - ciclosporina A,
    - azatioprină pentru cazurile de eczemă atopică severă (1b, A),
    - imunoglobuline administrate intravenos,
    - mycofenolat mofetil dacă ciclosporina nu este eficientă sau nu este indicată (recomandare grad 4, C),
    - alitretinoin recomandat în eczema atopică de la nivelul mâinii la pacienții care nu răspund la tratamentul cu steroizi topici (recomandare grad 1b, A),
  - ❖ agenți biologici pentru cazurile severe de dermatită atopică refractară la tratamentul topic și sistemic: omalizumab, rituximab, alefacept (recomandare grad 4, C),
  - ❖ imunoterapie cu alergeni specifici (ASIT) pentru pacienți care prezintă sensibilitate crescută și dermatită atopică (2a, B),
  - ❖ antipruritice specifice
    - creme sau loțiuni care conțin: uree, camfor, mentol, polidocanol sau N-palmitoletanolamin,
    - capsaicină,



- antagoniști ai receptorilor opioizi (de exemplu: naltrexona),
  - ❖ antihistaminice cu efect sedativ (antagoniști H1 de prima și a doua generație), cu administrare orală (recomandare grad 1b, A),
  - ❖ antibioterapie, pe termen scurt cu antibiotice de uz sistemic (recomandare 2b, B), antimicotice (recomandare 2b,B) și antivirale (aciclovir administrat sistemic – recomandare 4,D),
  - ❖ produse și tehnici de medicină alternativă.

Ghidul privind Managementul și tratamentul dermatitei atopice [9] elaborat de Societatea Americană de Dermatologie recomandă folosirea următoarelor terapii de uz topic:

- ❖ corticoterapie,
- ❖ **inhibitori de calcineurină**,
- ❖ antiseptice și antimicrobiene topice (tratament antistafilococic),
- ❖ antihistamine de uz topic,
- ❖ tratamente alternative – gudron de cărbune, inhibitori de fosfodiesterază.

Sunt indicate intervențiile nefarmacologice pe bază de formule emoliente (recomandare grad A, I), hidratante (îmbăiere – recomandare grad C, III), substanțe de curățare fără săpun (C, III), împachetări umede (C, III).

Se pot utiliza agenții imunomodulatori cu acțiune sistemică și fototerapia [10]:

- ciclosporina A,
- azathioprina,
- mycofenolat mofetil,
- metotrexat,
- interferon gamma,
- steroizi cu acțiune sistemică,
- inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (etanercept, infliximab),
- inhibitori ai leukotrienelor,
- alte medicamente – timopentină (TP/TP-5), imunoglobulină intravenoasă, teofilină, papaverină,
- fototerapia ca tratament de linia a doua, după eșecul terapiei cu emolienți, steroizi cu acțiune topică și inhibitori de calcineurină; poate fi folosită ca tratament de întreținere la pacienții la care afecțiunea este cronică,
- antivirale cu acțiune sistemică împotriva eczemei herpeticum,
- antihistaminice sedative și care nu prezintă efect sedativ.

În vederea prevenirii crizelor acute din dermatita atopică și pentru utilizarea terapiilor și abordărilor adjuvante sunt recomandate următoarele scheme de tratament [11]:

- corticoterapia cu acțiune topică, administrată 1-2 x/săptămână (recomandare grad A, I),
- **inhibitori de calcineurină** de uz topic, utilizați de 2-3x/săptămână, după stabilizarea bolii pentru reducerea incidenței crizelor acute sau a recidivelor (recomandare grad A, I),
- educația medicală prin videoconferințe, organozare de grupuri de lucru (recomandare grad B, II),



- dovezile privind eficiența alternativelor terapeutice au fost considerate insuficiente pentru recomandarea suplimentelor alimentare, aromaterapiei, naturopatiei, hipnoterapiei, acupuncturii sau injecțiilor autologe (recomandare grad B, II sau III).

#### CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață, compania Leo Pharma, a propus ca medicament comparator relevant pentru tacrolimus, produsul pimecrolimus. Considerăm că pimecrolimus respectă definiția comparatorului conform OMS 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

##### Tacrolimus

**Protopic 0.03% (Astellas Pharma Europe B.V.-Olanda)** este condiționat în cutii care conțin un tub cu 10 g unguent și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 40,90 lei.

Conform RCP-ului doza recomandată este de două aplicări pe zi.

Pentru calcularea costului anual al tratamentului cu Protopic am estimat că în general, se folosește un tub de unguent pe lună. Costul anual al tratamentului cu Protopic 0,03% este 490,8 lei/an (40,90 lei/lună x 12 luni).

##### Pimecrolimus

**Elidel 10mg/g (Meda Pharma GmbH CO.KG – Germania)** este condiționat în cutii care conțin un tub de Al cu 30 g cremă și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 124,05 lei.

Conform RCP-ului, Elidel se aplică în strat subțire pe suprafața cutanată afectată de două ori pe zi.

Am estimat că se folosește un tub pe lună. Costul anual al tratamentului cu Elidel este 1 488,6 lei/an (124,05 lei/lună x 12 luni).

Din compararea costurilor celor două terapii se observă că tratamentul cu Protopic are un cost anual mai mic cu 67% decât tratamentul cu Elidel. Din punct de vedere al costurilor, includerea medicamentului tacrolimus în Lista produselor rambursabile aprobată prin Hotărâre a Guvernului României.

#### 5. Punctajul obținut Dermatita atopică forma severă

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
1.1.HAS - BT redus ca tratament al recurențelor în dermatita atopică forma severă	7	7
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat în anul 2003 și este rambursat	15	15
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări</b>	25	25
<b>4. Calculul costurilor terapiei</b>		
Tacrolimus produce un impact bugetar negativ la bugetul anului în curs	30	30
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>92 puncte</b>	



### Dermatita atopică forma severă

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
<b>1.1.HAS</b> - BT insuficient ca tratament de întreținere în dermatita atopică la copii cu vârsta $\geq 2$ ani sau la pacienții adulți care prezintă forme moderate ale afecțiunii	0	0
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
<b>2.1.NICE/SMC</b> –recomandă rambursarea	15	15
<b>2.2. IQWIG/GBA</b> – medicamentul a fost evaluat în anul 2003 și este rambursat	15	15
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări</b>	25	25
<b>4. Calculul costurilor terapiei</b>		
Tacrolimus produce un impact bugetar negativ la bugetul anului în curs	30	30
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>85 puncte</b>	

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Tacrolimus întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Tacrolimus indicat în:

- ◆ *„tratamentul recurențelor dermatitelor atopice de gravitate moderată până la severă la pacienții care nu au răspuns adecvat sau nu au tolerat terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici:*
  - *adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani),*
  - *copii (cu vârsta peste 2 ani).*
- ◆ *tratamentul de întreținere al dermatitelor atopice moderate până la severe pentru prevenirea apariției recurențelor și prelungirea intervalului de timp între două recurențe la pacienții la care episoadele de exacerbare prezintă o frecvență crescută și au avut un răspuns inițial, după maxim 6 săptămâni de tratament cu aplicații zilnice de două ori pe zi”.*

## 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Protopic 0,03% unguent*, versiunea aprobată în 20 noiembrie 2006;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Protopic 0,03 pour cent et 0,1 pour cent, pommade*, Avis du 20 novembre 2013;
3. Société Française de Dermatologie, Consensus Conference, *Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant*, Ann. Dermatol. Venerol, 2005;132:1S19-33;
4. Hanifin J.M et al., *Guidelines of care for atopic dermatitis*, Journal of the American Academy of Dermatology, 2004; 50 (3):391-404;
5. National Institute for Health and Care Excellence, *Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema*, Technology appraisal guidance TA 82 published on 25 August 2004;
6. Scottish Medicines Consortium, *Tacrolimus 0,03% ointment (Protopic) SMC no. 608/ 12 April 2010;*



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București**  
**Tel: +4021-317.11.15**  
**Fax: +4021-316.34.97**  
**www.anm.ro**

- 
7. Jung, Bundessausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, 1498 A, Therapiehinweis nach nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien Tacrolimus zur topischen Behandlung (z.B. Protopic), 4 September 2003;
  8. European Dermatology Forum, *Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)*, Berlin, 2014
  9. Eichenfield L. F., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*, J. Am. Acad. Dermatology, vol. 71, no. 1, July 2014
  10. Sidbury R., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents*, J. Am. Acad. Dermatology, vol. 71, no. 2, August 2014
  11. Sidbury R., *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. Dermatology, vol 71, no 3, September 2014

**Șef DETM**  
**Dr. Vlad Negulescu**

