

INFORME DE EVALUACIÓN
COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	PIMECROLIMUS
Nombre Comercial y presentación:	ELIDEL® (Novartis) 1% crema 30 g (42,12 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Alcohol bencílico, propilenglicol
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo
Fecha evaluación:	Octubre 2003
Fecha de comercialización:	Enero 2004

INDICACIONES APROBADAS¹

Pacientes con Dermatitis Atópica (DA) (eccema) leve a moderada de 2 o más años de edad, para:

- El tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas
- El tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes

Está **contraindicado** su uso en hipersensibilidad conocida a Pimecrolimus (PIM), a otros macrolactámicos, o a alguno de los excipientes.

MECANISMO DE ACCIÓN¹⁻³

PIM es un inmunosupresor derivado de ascomicina, macrolactámico natural. Su estructura química es muy similar a la de Tacrolimus. Sin embargo, tras su administración sistémica, PIM parece tener un efecto inmunosupresor mucho menor que el de Tacrolimus.

Es un inhibidor selectivo celular de la formación y liberación de las citocinas proinflamatorias de los linfocitos T, y disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel.

A diferencia de los corticoides, no parece causar atrofia cutánea.

FARMACOCINÉTICA^{1,4}

Tras la administración tópica, PIM alcanza unas concentraciones sanguíneas muy bajas, incluso cuando se aplica en grandes áreas de piel inflamada.

Según estudios en animales, parece poco probable que PIM induzca inmunosupresión sistémica significativa. No se ha detectado metabolismo de PIM en la piel humana *in vitro*.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento tópico de la dermatitis atópica.

No se recomienda el uso de PIM en niños menores de 2 años.

Adultos y niños mayores de 2 años: aplicar una **capa fina** en las zonas de piel afectadas **dos veces al día**, y friccionar suavemente hasta su completa absorción. Cada zona de piel afectada debe ser tratada hasta que se produzca el aclaramiento de la lesión, momento en el cual deberá interrumpirse el tratamiento. Si después de 6 semanas no se observa mejoría, o en caso de exacerbación, deberá interrumpirse el tratamiento y considerar otras opciones terapéuticas.

Puede utilizarse en todas las zonas de la piel, incluidas la cabeza y la cara, el cuello y las zonas intertriginosas, excepto sobre las membranas mucosas. **No debe aplicarse bajo oclusión.** Se pueden aplicar emolientes inmediatamente después de la aplicación de PIM.

PIM puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento intermitente a largo plazo.

En el tratamiento a largo plazo de la DA (datos de ensayos clínicos apoyan el tratamiento intermitente durante **sólo 12 meses**), el tratamiento debe iniciarse ante la primera aparición de signos y síntomas, para prevenir los brotes de la enfermedad, utilizándose dos veces al día hasta que los signos y síntomas remitan.

Según la ficha técnica, debido al bajo nivel de absorción sistémica, no existe restricción ni en la dosis diaria total aplicada, ni en la extensión de la superficie corporal tratada, ni en la duración del tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA Y JUICIO RAZONADO

Los datos disponibles incluyen 7 ensayos clínicos (EC) que comparan PIM con placebo, en niños y adultos, para el alivio de la DA a corto plazo (4 EC) y como prevención de brotes a largo plazo (3 EC) (ver tabla)⁵⁻¹¹. Dos de estos 7 EC han sido en menores de 2 años (uno a corto plazo y otro a largo plazo), indicación no autorizada.

- En los 4 EC a corto plazo, PIM 1% aplicado 2 veces al día redujo significativamente los signos y síntomas de DA comparado con el vehículo (placebo). Uno de estos ensayos, en adultos, es de titulación de dosis (fase II), pero es el único donde PIM se compara de manera indirecta con un corticoide de potencia moderada-alta (betametasona valerato 0.1%). En este estudio, la eficacia de betametasona frente a placebo fue muy superior a la de PIM frente a placebo, pero no se especifican los niveles de significación. El único EC a corto plazo en fase III en adultos incluye sólo 34 pacientes.

- En los 3 EC que valoraron el uso intermitente de PIM a largo plazo (hasta 1 año), PIM 1% aplicado 2 veces al día a la aparición de los primeros signos y síntomas de DA, redujo la incidencia de brotes y el uso de corticoides tópicos comparado con el placebo.

No existen EC comparativos de PIM frente a la terapia estándar de DA (corticoides tópicos de potencia leve a moderada) a corto plazo, ni como preventivo de brotes a largo plazo. Tampoco existen EC comparativos con Tacrolimus.

PIM es el segundo fármaco inmunosupresor comercializado para el tratamiento tópico de la DA, después de Tacrolimus. A pesar de su similar mecanismo de acción, las indicaciones autorizadas para ambos son diferentes: PIM está indicado en la DA leve a moderada en mayores de 2 años, mientras que Tacrolimus está restringido a DA moderada-severa, también en mayores de 2 años, que no responde adecuadamente o es intolerante a la terapia convencional¹².

El lugar en terapéutica de PIM es incierto, debido a la falta de estudios frente a corticoides tópicos, que son la terapia fundamental en el tratamiento de los brotes de DA, y cuya efectividad está avalada por un razonable volumen de evidencia¹²⁻¹⁴. En contra de la idea ampliamente extendida, cuando los corticoides tópicos se utilizan de forma adecuada, los efectos adversos tales como el “adelgazamiento” de la piel u otros efectos sistémicos, así como los fallos de tratamiento, se observan raramente en atención primaria. En este sentido, los pacientes deben ser correctamente informados¹².

SEGURIDAD 1,2,4,15-17

Reacciones adversas (RAM)

Los efectos adversos más comunes fueron reacciones en la zona de aplicación, observados en aproximadamente el 19% de los pacientes. Estas reacciones se produjeron generalmente al inicio de tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración.

Frecuencia muy habitual (>10%): quemazón en la zona de aplicación

Frecuencia habitual (1-10%): irritación, prurito, eritema e infecciones cutáneas (foliculitis)

Frecuencia no habitual (0.1-1%): forúnculo, impétigo, herpes simple, herpes zoster, eccema herpético, molusco contagioso y otros trastornos en la zona de aplicación.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que es un fármaco inmunosupresor, y aunque su absorción sistémica es baja, el efecto a largo plazo de PIM en la respuesta inmune de la piel, y en la incidencia de enfermedades malignas cutáneas es desconocido.

A diferencia de los corticoides, no parece causar atrofia cutánea.

Fototoxicidad y fotocarcinogenicidad

Estudios en animales han encontrado un riesgo incrementado de linfoma, adenoma tiroideo y fotocarcinogenicidad con altas dosis de PIM oral, lo que ha llevado a la FDA a requerir la realización de estudios de seguridad a largo plazo en niños y adultos¹⁸.

A pesar de esto, la ficha técnica en nuestro país afirma que estos efectos son clínicamente irrelevantes debido a que se observaron en exposiciones muy superiores a las utilizadas en humanos, y que por lo tanto, PIM no tiene potencial genotóxico, antigénico, fototóxico, fotoalergénico o fotocarcinogénico¹. Sin embargo, esta misma ficha técnica explica que, dado que se desconoce su efecto en el hombre, **se recomienda adoptar medidas de protección solar** (minimizar el tiempo de exposición solar y UV, utilizar productos con pantalla solar y cubrir la piel con ropa adecuada), **y evitar fototerapia**.

Advertencias y precauciones¹

- No debe aplicarse sobre piel afectada por infecciones víricas agudas (herpes simple, varicela). Antes de iniciar el tratamiento con PIM deberán curarse las infecciones clínicas en la zona de tratamiento.
- Puede estar asociado a un mayor riesgo de infección de la piel por el virus del eccema herpético. En DA severas puede presentarse un riesgo incrementado de infecciones bacterianas de la piel (impétigo).
- Evitar el contacto con los ojos y mucosas.
- No se recomienda el uso de vendajes oclusivos.
- No se ha establecido la seguridad en pacientes eritrodérmicos, con síndrome de Netherton, pacientes inmunocomprometidos, ni en pacientes con enfermedades malignas cutáneas, por lo que no se recomienda el uso en estos casos.
- Se deberá advertir a los pacientes sobre la conveniencia de adoptar medidas de protección solar.
- La especialidad comercializada contiene alcohol cetílico, alcohol estearílico y propilenglicol que pueden causar reacciones locales en la piel.
- Aunque es poco probable que se produzca una interacción sistémica con las vacunas, en pacientes con enfermedad extensa se recomienda **administrar las vacunas durante los intervalos libres de tratamiento**.

Utilización en situaciones especiales¹

- No debe ser utilizado durante el embarazo
- En madres lactantes puede utilizarse con precaución. No debe aplicarse sobre los senos para evitar la ingestión oral por el recién nacido
- La DA se observa raramente en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de información en esta población.

Interacciones¹

PIM se metaboliza exclusivamente por el citocromo CYP 450 3A4, pero debido a su mínima absorción es poco probable que ocurran interacciones entre PIM y los fármacos de administración sistémica.

Puede administrarse simultáneamente con antibióticos, antihistamínicos y corticosteroides (orales/nasales/inhalados).

No debe utilizarse concomitantemente con corticosteroides tópicos y otros fármacos antiinflamatorios tópicos.

No existe experiencia con el uso concomitante de otros tratamientos inmunosupresores como UVB, UVA, PUVA, azatioprina, ciclosporina A, ni Tacrolimus.

CONCLUSIÓN

PIM es el segundo fármaco inmunosupresor comercializado para el tratamiento tópico de la DA, aunque ha sido autorizado con distintas indicaciones que Tacrolimus. PIM está indicado en la DA leve a moderada en mayores de 2 años, mientras que la autorización de Tacrolimus está restringida a DA moderada-severa, en mayores de 2 años, que no responde adecuadamente o es intolerante a la terapia convencional.

No existen EC comparativos de PIM frente a la terapia estándar de DA (corticoides tópicos de potencia leve a moderada) a corto plazo, ni como preventivo de brotes a largo plazo. Tampoco existen EC comparativos con Tacrolimus.

En los EC frente a placebo, PIM 1% mejora significativamente los signos y síntomas de DA a corto plazo, y en el uso intermitente a largo plazo (1 año) reduce también significativamente la incidencia de brotes y la necesidad de tratamiento con corticoide tópico. En el único EC (fase II), donde PIM se compara indirectamente con un corticoide de potencia moderada-alta (betametasona valerato 0.1%), la eficacia de éste fue muy superior a la de PIM.

Respecto a la seguridad, en los estudios a corto plazo PIM no ha presentado efectos adversos importantes; los más frecuentemente descritos han sido reacciones en el lugar de aplicación (19%). Sin embargo, se debe tener en cuenta que es un fármaco inmunosupresor, y aunque su absorción sistémica es baja, la seguridad a largo plazo en términos de un potencial incremento de susceptibilidad a infecciones o carcinogenicidad necesita establecerse claramente. En este sentido, la FDA ha solicitado estudios de seguridad de PIM a largo plazo en niños y adultos. La ficha técnica recomienda **minimizar la exposición a la luz solar y evitar fototerapia.**

El coste de tratamiento es unas 10-15 veces más alto con PIM que con corticoides de potencia leve-moderada.

Con la información disponible, no se recomienda el uso de PIM en el tratamiento de DA leve-moderada, ya que no se ha comparado frente a corticoides de potencia débil-moderada (terapia de elección). Además, faltan estudios a largo plazo (más de 1 año) que determinen las consecuencias de su potencial efecto inmunosupresor (desarrollo de infecciones o cáncer).

FRASE RESUMEN: "CONTINUAR UTILIZANDO EL TRATAMIENTO CONSIDERADO ACTUALMENTE DE ELECCIÓN (CORTICOIDE TÓPICO), YA QUE LA INFORMACIÓN DISPONIBLE RESPECTO A PIMECROLIMUS NO PERMITE PRONUNCIARSE SOBRE SU APORTACIÓN TERAPÉUTICA"

CALIFICACIÓN: "EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE"

Bibliografía:

- 1.- Ficha Técnica ELIDEL®. Laboratorio Novartis.
- 2.- Anónimo. Pimecrolimus cream for atopic dermatitis. DTB 2003;41(5):33-36.
- 3.- Anónimo. Topical pimecrolimus (ELIDEL) for treatment of atopic dermatitis. The Medical Letter 2003;44(1131):48-50.
- 4.- Pimecrolimus (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. Drugdex® Information System. Vol 118. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado; 2003.
- 5.- Eichenfield LF et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2002;46:495-504.
- 6.- Ho VC et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. J Pediatr 2003;142:155-62.
- 7.- Van Leent EJM et al. Effectiveness of the Ascomycin Macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol 1998;134:805-809.
- 8.- Luger T et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 2001;144:788-794.
- 9.- Wahn U et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. Pediatrics 2002;110:1-8.
- 10.- Kapp A et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. J Allergy Clin Immunol 2002;110:277-84.

- 11.- Meurer M et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205:271-277.
- 12.- Anónimo. Atopic eczema in primary care. *MeReC Bulletin* 2003;14(1):1-4.
- 13.- Williams H. New treatments for atopic dermatitis. *BMJ* 2002;324:1533-34.
- 14.- Scottish Medicines Consortium. Pimecrolimus 1% cream (Elidel) Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Summary of Recommendation. No 35/03. Nov 2003.
Disponible en:URL: [http://www.htbs.co.uk/docs/pdf/PimecrolimusCream\(Elidel\)090503.pdf](http://www.htbs.co.uk/docs/pdf/PimecrolimusCream(Elidel)090503.pdf). Fecha de acceso:13-11-03.
- 15.- Commission de la Transparence Francaise. Avis de la commission 23 juillet 2003. ELIDEL 1% crème Tube de 30 g.
Disponible en URL: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/avisct/data/ct031417.pdf> . Fecha de acceso: 13-10-03.
- 16.- Anónimo. Summary Sheet for Pimecrolimus Cream (Elidel) for the treatment of atopic dermatitis. Midland Therapeutic Review and Advisory Committee (MTRAC).November 2002. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/>.
Fecha de acceso:17-9-03.
- 17.- Anónimo: Pimecrolimus. Newly Marketed Drugs. *Australian Prescriber* 2003.
Disponible en: http://www.australianprescriber.com/index.php?content=/latestdrugs/2003/sep_pimecrolimus.htm . Fecha de acceso: 13-10-03.
- 18.- Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research. Elidel (pimecrolimus) cream [on line].
Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-302_Elidel_approv.pdf. Fecha de acceso: 13-10-03.

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
A CORTO PLAZO EN NIÑOS				
<p>Eichenfield LF ⁵</p> <p>Escala Jadad: 2 puntos</p> <p>Aleatorizado: sí</p> <p>Doble ciego: sí</p> <p>Pérdidas: no</p> <p>Aleatorización apropiada: no específica</p> <p>Ciego apropiado: no específica</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<ul style="list-style-type: none"> Publicación conjunta de 2 EC multicéntricos, aleatorizados, doble ciego comparados con placebo (vehículo). Objetivo: comparar eficacia y seguridad de PIM crema 1% frente al placebo, con una duración de 6 semanas. Características de los pacientes: 403. Edad: 1-17 años (media 6,7). DA leve a moderada, según criterio de Williams et al. Superficie corporal afectada: $\geq 5\%$. Puntuación IGA = 2 ó 3. En tratamiento con emoliente al menos 7 días antes del día 1. Criterios de exclusión: Embarazo o lactancia, tratamiento para DA con fototerapia o terapia sistémica en el mes previo, o terapia tópica (tar o corticosteroides tópicos) en los 7 días previos. Antibióticos sistémicos en las 2 semanas previas. Enfermedad concurrente significativa. 	<p>2 veces al día durante 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> PIM crema 1% (N= 267) Placebo (N=136) <p>Se midieron resultados los días 8, 15, 22, 29 y 43.</p>	<p>- End point 1°: Puntuación IGA. Se consideró "éxito" alcanzar una puntuación IGA de 0 a 1 el día 43.</p> <p>PIM : 34,8% de pacientes (al inicio 60.3% pacientes tenían IGA=3, 30,0% pacientes IGA =2)</p> <p>Placebo: 18, 4% de pacientes (al inicio 57,4% pacientes tenían IGA=3, 31,6% IGA=2) ($p \leq 0.05$.) (En la fig 1 y ficha técnica pone $p \leq 0,001$)</p> <p>- End point secundarios: Puntuación EASI, severidad de prurito, Evaluación del cuidador/paciente.</p> <p>EASI (% de variación en la puntuación respecto al nivel basal) en el día 43: -45% vs -1% para PIM y placebo, respectivamente; $p \leq 0,001$.</p> <p>Prurito y Evaluación Global: resultados favorables a PIM, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos PIM y placebo el día 43, pero no se dan datos numéricos (sólo gráficas).</p> <p>- Pérdidas: 64 pacientes abandonaron el estudio;</p> <p>- 30 (11,2%) en el grupo PIM (7 por falta de efecto, 5 por RAM, ¿resto?)</p> <p>- 34 (25%) en el grupo placebo (21 por falta de efecto, 4 por RAM ¿resto?)</p>	<p>-No se especifican los resultados en función de la puntuación IGA de partida (de este 34,8% de pacientes cuántos partían de puntuación IGA 2 ó 3)</p> <p>- No especifican las razones de todas las pérdidas (sólo las debidas a falta de efecto y a RAM)</p> <p>- Algunos pacientes (26 en el grupo PIM y 15 en el placebo, 9,7% y 11% respectivamente) tenían de partida una DA severa- muy severa (IGA 3-4), no acorde con los criterios de inclusión</p>
REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Ho VC ⁶</p> <p>Escala Jadad: 2 puntos</p> <p>Aleatorizado: sí</p> <p>Doble ciego: sí</p> <p>Pérdidas: no</p> <p>Aleatorización apropiada: no específica</p> <p>Ciego apropiado: no específica</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<ul style="list-style-type: none"> EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (vehículo). Objetivo: comparar eficacia y seguridad de PIM crema 1% frente al placebo, con una duración de 6 semanas. Características de los pacientes: 186. Edad: 3-23 meses (indicación NO APROBADA). DA leve a moderada. Superficie corporal afectada: $\geq 5\%$. Puntuación IGA = 2 ó 3. Criterios de exclusión: pacientes inmunocomprometidos, otras enfermedades cutáneas concurrentes, o hipersensibilidad conocida a PIM, tratamiento para DA con fototerapia o terapia sistémica en el mes previo, terapia tópica en los 7 días previos, o tratamiento con antihistamínicos sedantes para el prurito en la semana previa. 	<p>2 veces al día durante 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> PIM crema 1% (N=123) Placebo (N=63) <p>Se midieron resultados los días 8, 15, 22, 29 y 43.</p> <p>173 pacientes continuaron con una fase abierta durante 20 semanas, para recoger datos de seguridad a más largo plazo, recibiendo PIM crema 1%. Finalizaron esta fase 142 pacientes (82,1%).</p>	<p>- End point 1°: Puntuación IGA. Se consideró "éxito" alcanzar una puntuación IGA de 0 a 1 el día 43.</p> <p>PIM : 67 pacientes (54,5%)</p> <p>Placebo: 15 pacientes (23,8%) ($p < 0.001$)</p> <p>- End point secundarios: Puntuación EASI, severidad de prurito, Evaluación del cuidador/paciente.</p> <p>EASI (variación en la puntuación respecto al nivel basal) en el día 43: -6,81 puntos (-81,6%) vs -0,75 puntos (-25%) para PIM y placebo, respectivamente; $p < 0,001$.</p> <p>Prurito: el día 43 un 72,4% de los pacientes del grupo PIM y un 33,3% del placebo tenían prurito ausente o leve ($p < 0,01$).</p> <p>Evaluación Global: completo o buen control en 88 pacientes del grupo PIM (71,5%) vs 17 del</p>	<p>- No especifican las razones de todas las pérdidas (sólo las debidas a falta de efecto)</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
			<p>grupo placebo (27,0%); p<0,001.</p> <p>Los resultados de eficacia se mantuvieron durante la fase abierta</p> <p>RAM: diferencias significativas en pirexia (39 pacientes (31,7%) con PIM vs 8 (12,7%) con placebo, y en diarrea (8,1% vs 0% respectivamente); p<0,05. No se consideraron relacionadas con el tratamiento</p> <p>- Pérdidas: 44 pacientes abandonaron el estudio; - 14 (11,4%) en el grupo PIM (8 por falta de efecto. ¿resto?) - 30 (47,6%) en el grupo placebo (26 por falta de efecto ¿resto?)</p>	

A CORTO PLAZO EN ADULTOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Van Leent EJM ⁷</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p> <p>Aleatorizado: sí</p> <p>Doble ciego: sí</p> <p>Pérdidas: no</p> <p>Aleatorización apropiada: no específica</p> <p>Ciego apropiado: sí</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<ul style="list-style-type: none"> EC aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (vehículo). Objetivo: comparar eficacia y seguridad de PIM crema 1% frente al placebo, con una duración de 21 días. Características de los pacientes: 34 adultos. Media de edad: 36 años. DA moderada, según el criterio de Hanifin y Rajka. Superficie corporal afectada: $\geq 1\%$, en ambos brazos. ADSI ≥ 6 y la severidad entre los 2 brazos no podía diferir en más de 1 punto y debían ser simétricos. Criterios de exclusión: pacientes que reciben terapia con radiación, terapia sistémica con citostáticos o inmunosupresores en las 24 semanas previas; tratamiento con fototerapia o terapia sistémica para la DA en el mes previo; antibióticos o terapia tópica para la DA en las dos semanas previas; antihistamínicos en la semana previa, o infección cutánea aguda (sobrerinfección) en el momento de la aleatorización. 	<p>Aplicación durante 21 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dos veces/día: PIM crema 1% en un brazo y placebo en el otro brazo (N=16) Una vez/día: PIM crema 1% en un brazo y placebo en el otro brazo (N=18) 	<p>- End point 1°: % de variación en la puntuación ADSI respecto de la situación basal. Se mide los días 0,2,4,7,9,11,14,16,18 y 21.</p> <p>En el grupo 2 veces/día (N=16): la reducción media de ADSI con PIM fue 71,9% versus 10,3% con placebo (p<0.001)</p> <p>En el grupo 1 vez/día (N=18): la reducción media de ADSI fue 37,7% con PIM y 6,2% con placebo (p=0,02).</p> <p>Seguridad: No se observaron efectos adversos clínicamente relevantes</p>	<p>No especifican claramente si el % de pacientes con remisión total o parcial es un end point primario.</p> <p>El nº de pacientes con remisión parcial o total fue mayor en el grupo tratado con PIM dos veces al día</p> <p>No especifica en qué grupo de aleatorización se producen las pérdidas.</p>
REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Luger T ⁸</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p> <p>Aleatorizado: sí</p>	<ul style="list-style-type: none"> EC aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, multicéntrico. Estudio de búsqueda de dosis (fase II) Objetivo: Determinar la seguridad y eficacia de PIM crema a concentraciones de 0.05, 0.2, 0.6 y 1% para seleccionar la 	<p>Aplicación durante 3 semanas 2 veces/día en todas las zonas afectadas, excepto la cara:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (N=43) 	<p>- End point 1°: Variación de puntuación desde nivel basal de EASI modificado (no incluye la evaluación de cara y cuello) Rango de 0 a 64,8 puntos</p> <p>EASI en el día 22: Todas las concentraciones de PIM, excepto la de 0.05%, demostraron una</p>	<p>Es un EC en fase II, pero e ha incluido por ser el único donde PIM se compara de forma indirecta con un corticoide de potencia moderada-alta, a pesar de no ser objetivo del estudio.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Doble ciego: sí</p> <p>Pérdidas: sí</p> <p>Aleatorización apropiada: no específica</p> <p>Ciego apropiado: no específica</p> <p>Financiación: No específica</p>	<p>concentración a utilizar en EC en fase III. Duración 3 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Características de los pacientes:</u> 260 adultos. DA al menos moderada, según el criterio de Rajka y Langeland con superficie corporal afectada: entre 5% y 30%. • <u>Criterios de exclusión:</u> otros tratamientos para DA incluyendo emolientes. Corticoides inhalados u orales para el tratamiento del asma. Condiciones médicas concomitantes que puedan interferir con la evaluación del estudio. Embarazo, lactancia, no uso de medidas contraceptivas en mujer fértil. 	<ul style="list-style-type: none"> • PIM 0.05% (N=42) • PIM 0.2% (N=46) • PIM 0.6% (N=42) • PIM 1% (N=45) • Betametasona valerato (BMV) 0.1% (N=45) 	<p>mejoría estadísticamente significativa del EASI modificado respecto al placebo con una aparente relación dosis-respuesta. La mejoría es mucho menor con PIM que con BMV (en el estudio no se especifican los niveles de significación de estas diferencias)</p> <p>En pacientes con DA con EASI de base 8-12: PIM 1% disminuyó la puntuación un 48.1% frente a un 88,2% de BMV</p> <p>En pacientes con DA con EASI de bases >12: PIM 1% disminuyó la puntuación 37,9% frente a un 64.1% de BMV</p> <p><u>- End point secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - severidad de prurito, rango de 0 a 3 - Evaluación del paciente. Rango de 0 a 6 <p><u>Prurito:</u> % de pacientes con ausencia o prurito leve (puntos 0-1 de escala) al final del estudio: Se observaron diferencias significativas en los grupos de PIM de 0,6% y 1% y BMV (pacientes: 52.4%, 46.7% y 81.0% respectivamente)</p> <p><u>Evaluación del paciente:</u> % de pacientes con una mejoría superior al 50%. Placebo (16,3%), PIM 0.2% (32,6%), PIM 0,6% (54,8%), PIM 1% (53,3%), BMV (88,1%)</p> <p><u>Efectos adversos:</u> Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones leves a moderadas en la zona de aplicación: quemazón, sensación de calor, pinchazos, escozor, dolor y enrojecimiento. Se detectaron más frecuentemente con PIM 0,6% y 1% que con placebo. El grupo de BMV tuvo menor incidencia de reacciones que el placebo. No se detectaron efectos adversos sistémicos relacionados con la medicación.</p>	<p>En el estudio no se utiliza la medicación en cara y cuello (según autores por los efectos adversos).</p>

LARGO PLAZO EN NIÑOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Wahn U.⁹</p> <p>Escala Jadad: 4 puntos</p> <p>Aleatorizado: sí</p> <p>Doble ciego: sí</p> <p>Pérdidas: sí</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EC multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (vehículo). • <u>Objetivo:</u> comparar eficacia y seguridad de PIM crema 1% frente al placebo, con una duración de 1 año. 	<p>2 veces al día durante 1 año, ante la aparición de los primeros signos o síntomas y utilización hasta la completa remisión.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>End point 1º:</u> Incidencia de brotes en 6 meses. Definición de "brote": caso, en consulta programada o no, con puntuación IGA de 4 ó 5, y que requiera terapia con corticoide en los 3 días posteriores a la consulta, estando los 7 días previos libres de terapia con 	<p>En caso de aparición de brote se permitía la utilización de diferentes corticoides tópicos de potencia moderada hasta la remisión total. Además de la medicación de estudio todos los pacientes utilizaban emolientes para tratar la piel seca. También</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Aleatorización apropiada: sí Ciego apropiado: no</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>Características de los pacientes:</u> 713 pacientes de 2-17 años (media de edad: 8 años). DA según el criterio de Williams et al., de grado moderado con superficie corporal afectada: $\geq 5\%$ e IGA ≥ 2 <u>Criterios de exclusión:</u> fototerapia o terapia sistémica para DA en el mes previo, terapia tópica para la DA en los 7 días previos. Antibióticos sistémicos en las 2 semanas previas. Infecciones que requieran tratamiento con medicamentos que puedan afectar a la DA. Condiciones cutáneas que puedan afectar a la evaluación del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> PIM crema 1% (N=476) Placebo (N=237) 	<p>corticoide.</p> <p>La incidencia fue significativamente más baja con PIM ($p < 0.001$), pero no se dan cifras absolutas. En su lugar los datos se dan como % de pacientes que completan el tratamiento sin brotes a los 6 meses (61.0% con PIM vs. 34.2% con placebo) pero no se dan niveles de significación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>End point 2°:</u> Incidencia de brotes en 12 meses: No se dan datos. En su lugar los datos se dan como % de pacientes que completan el tratamiento sin brotes a los 12 meses (50.8% vs 28.3% respectivamente) pero no se dan niveles de significación. <p>Tiempo hasta el primer brote: No se dan datos absolutos. PIM se asoció con periodos más largos libres de brotes ($p < 0.001$)</p> <p>Puntuación EASI: No se dan datos Puntuación IGA: No muestran resultados Los autores refieren diferencias significativas a favor de PIM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Pérdidas:</u> El % de pérdidas fue significativamente más alto en el grupo control que en el de PIM (51,5% vs. 31,6% a los 12 meses) <u>Efectos adversos:</u> No hay diferencias significativas en la incidencia global de efectos adversos entre PIM y placebo. Se observa una incidencia ligeramente mayor (significativa) de infecciones cutáneas virales y de tos en el grupo de PIM. 	<p>permitían el uso de antihistamínicos.</p> <p>No se dan cifras absolutas del end point 1°, ni 2°.</p> <p>En los resultados dan cifras de variables no definidas como end point (uso de corticoides) además los dan sin niveles de significación.</p> <p>El end point primario es a los 6 meses, sin embargo la duración del estudio es de 12 meses. Los resultados no se expresan como se definen en el diseño del EC</p>
REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Kapp A. ¹⁰</p> <p>Escala Jadad: 4 puntos Aleatorizado: sí Doble ciego: sí Pérdidas: sí Aleatorización apropiada: no específica</p>	<ul style="list-style-type: none"> EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (vehículo). <u>Objetivo:</u> comparar eficacia y seguridad de PIM crema 1% frente al placebo, con una duración de 1 año. <u>Características de los pacientes:</u> 251. Edad: 3-23 meses (indicación NO APROBADA). DA según criterios Seymour et al. DA con puntuación IGA ≥ 2 moderada. Superficie 	<p>2 veces/día durante 1 año, ante la aparición de los primeros signos o síntomas y utilización hasta el completo aclaramiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> PIM crema 1% (N=204) Placebo (N=47) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>End point 1°:</u> Incidencia de brotes en 6 meses. Definición de brote: caso, en consulta programada o no, con puntuación IGA de 4 ó 5, y que requiera terapia con corticoide en los 3 días posteriores a la consulta, estando los 7 días previos libres de terapia con corticoide. La media de brotes por unidad de tiempo fue más baja con PIM que con placebo (1,0 vs 2,2 a los 12 meses $p < 0.001$) 	<p>El end point primario es a los 6 meses, sin embargo la duración del estudio es de 12 meses. Los resultados no se expresan como se definen en el diseño del EC</p> <p>Todos los pacientes utilizaban emolientes para tratar la piel seca. En caso de no controlar el brote con la medicación de estudio, se permitía la utilización de diferentes corticoides tópicos de potencia</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Ciego apropiado: si Financiado por Novartis	corporal afectada: $\geq 5\%$ <ul style="list-style-type: none"> <u>Criterios de exclusión:</u> fototerapia o terapia sistémica para DA en el mes previo, terapia tópica para la DA en los 7 días previos. Antibióticos sistémicos en las 2 semanas previas. Pacientes inmunocomprometidos o con H^a de enfermedad maligna. Infecciones cutáneas activas, otras infecciones que requieren medicación que pueda afectar a DA y otras afecciones cutáneas que puedan afectar a la evaluación del tratamiento. 		No se dan datos absolutos de end point 1°. En su lugar los datos se dan como % de pacientes que completan el tratamiento sin brotes a los 6 y 12 meses pero no se dan niveles de significación. <ul style="list-style-type: none"> <u>End point 2°:</u> Puntuación IGA, EASI, Valoración del prurito por el cuidador, y control global de la enfermedad: a los 12 meses no hay diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de estos end-points. Pérdidas: El % de pérdidas fue significativamente más alto en el grupo control que en el de PIM (39,1% vs. 24,5% a los 12 meses; p=0,016) No se especifican pérdidas por efectos adversos Efectos adversos: Según los autores, no hay diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas entre ambos grupos. Sin embargo, en las tablas IV y V se ve mayor incidencia de algunas RAM en el grupo PIM, pero no se especifican niveles de significación. 	moderada. En los resultados dan cifras de variables no definidas como end point (uso de corticoides); además los dan sin niveles de significación

LARGO PLAZO EN ADULTOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Meurer M. ¹¹ Escala Jadad: 5 puntos Aleatorizado: sí Doble ciego: sí Pérdidas: si Aleatorización apropiada: si Ciego apropiado: si Financiado por Novartis	<ul style="list-style-type: none"> EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, comparado con placebo (vehículo). <u>Objetivo:</u> comparar eficacia y seguridad de PIM crema 1% frente al placebo, con una duración de 6 meses (168 días). <u>Características de los pacientes:</u> 192 adultos. DA diagnosticada según criterio de Rajka, con puntuación IGA = 3-4 (moderada-severa, no coincide con la indicación aprobada). Superficie corporal afectada: $\geq 5\%$ (media = 17%). <u>Criterios de exclusión:</u> PUVA, altas dosis UVA o terapia sistémica con corticosteroides, inmunosupresores o citostáticos (3 meses previos); terapias tópicas para DA o antibióticos sistémicos (2 semanas previas); esteroides sistémicos para indicaciones diferentes de DA (1 mes previo); embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil sin contracepción, necesidad de tratamiento con esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> - PIM crema 1% (N=96) - Placebo (N=96) <p>Aplicación 2 veces/día ante la aparición de los primeros signos o síntomas de DA (para prevenir la progresión del brote).</p> <p>Si el paciente experimenta un picor inaceptable o determinados signos clínicos, comienza la terapia con corticoide tópico de potencia moderada (prednicartrato 0,25%). Se permite utilizar un máximo de 7 días 2 veces/día, seguido de aplicación 1 vez/día durante otros 7 días o hasta alcanzar una reducción marcada de los signos de DA.</p> <p>Después de cada curso de corticoide, se debe continuar con un tratamiento de 7 días</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>End point 1°:</u> % de días con tratamiento con corticoide tópico. PIM= 14,2% (IC95% 8,3-21,1) vs placebo = 37,2% (IC95% 30,4-44,0); p<0,001. <u>End point 2°:</u> - Nº de brotes: en el grupo PIM 1,1 (IC95% 0,7-1,4) vs placebo 2,4 (IC95% 2-2,8);p<0,001. Definición de "brote": cuando se requiere terapia con corticoide durante al menos 3 días - Tiempo hasta el primer brote: PIM 144 días (IC 95% 105-168) vs placebo 26 días (IC95% 21-47) - Puntuación IGA. (Se considera éxito un IGA \leq 2): PIM 68,6% vs placebo 36,5%; p<0,001. - Puntuación EASI: Reducción de un 48,3% en el grupo PIM, vs 15,9% en el placebo; p<0,001. - Evaluación de la severidad de prurito: no se dan datos a los 6 meses. 	La definición de brote es diferente a la definición utilizada en otros EC por lo que los resultados no son comparables. Todos los pacientes utilizaban emolientes para tratar la piel seca. No hay tabla descriptiva de efectos adversos.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	tópicos potentes para el control de la DA; enfermedades alérgicas severas concurrentes; enfermedades asociadas con inmunosupresión o malignidad; condiciones de la piel que puedan afectar a la evaluación del tratamiento; infecciones activas de la piel que requieran tratamiento con medicación prohibida; infección por herpes simple activa.	con la medicación de estudio, para tratar la enfermedad residual o prevenir una recaída <u>Brote</u> : situación que requiere terapia con corticoide tópico durante al menos tres días. Con la excepción de cetirizina, no se permitían otros tratamientos para la DA.	- Autoevaluación del paciente: PIM 64,6 % de pacientes consideró la DA como completamente o bien controlada, vs 35,4% del placebo; p<0,001. <ul style="list-style-type: none"> • Pérdidas: El % de pérdidas fue más alto en el grupo control que en el de PIM (37,5% vs. 22,9%). 5 pacientes abandonaron por RAM (1 en el grupo PIM y 4 en el control) • Efectos adversos: Según los autores, la incidencia de reacciones adversas entre ambos grupos fue similar (24,0 vs 20,8% en PIM y placebo, respectivamente), pero no dan niveles de significación. Se observa mayor incidencia de algunas RAM en PIM que en el control: quemazón en el sitio de aplicación (10casos vs 3), infección cutánea en los 6 meses (18 casos vs 9; NS), en particular herpes (10 vs 5; NS) 	

DA = Dermatitis Atópica.

IGA = Evaluación Global del Investigador (Investigation Global Assessment). Escala de 0 ("clear") a 5 (enfermedad muy severa).

EASI= (Eczema Area and Severity Index), índice validado que incluye valoración de eritema, edema/ induración/ pápulas, excoriaciones y liquenificación, así como el % de superficie corporal afectada.

SEVERIDAD DE PRURITO = Escala de 0 (nada) a 3 (prurito que dificulta el sueño)

EVALUACIÓN GLOBAL DEL CUIDADOR/PACIENTE = Escala de 0 (complete disease control) a 3 (uncontrolled disease)

ADSI=(Atopic Dermatitis Severity Index) escala que evalúa prurito, eritema, exudación, excoriación y liquenificación. Rango de valoración 0-15.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.