

## Legemiddelanmeldelse Elidel

Oppdatert 26-09-2006

### Legemiddelverkets vurdering og sammenfatning

**Elidel (pimecrolimus)** representerer sammen med tacrolimus (Protopic) en ny gruppe immunmodulerende legemidler til behandling av atopisk eksem. Elidel krem 1% er til behandling av mild til moderat atopisk dermatitt hos voksne og barn over 2 år når lokale kortikosteroider ikke kan eller bør brukes. Protopic salve er til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne (0,1% og 0,03%) og barn over 2 år (0,03%). Det er ikke utført sammenlignende studier mellom disse to legemidlene.

#### *Hvordan bruke Elidel*

Elidel (pimecrolimus) kan være et alternativ der behandling med fuktighetskrem og milde steroider ikke gir tilstrekkelig effekt ved mild og moderat atopisk dermatitt. Intermitterende kortvarig behandling med Elidel i opptil 1 år kan redusere periodene med oppblussinger og derfor behovet for lokale steroider. Behandling med Elidel bør opphøre dersom det ikke sees bedring etter 6 uker, eller ved forverring av eksemet. Diagnosen atopisk dermatitt bør da vurderes på nytt og andre behandlingsalternativer vurderes. Tidlige stadier av T-cellelymfom (CTCL) kan feildiagnostiseres som atopisk eksem.

Ettersom Elidel ikke er vist å gi hudatrofi (tynn hud), kan den brukes på sensitive områder med tynn hud som ansikt og hals hvor forlenget intermitterende behandling med topiske kortikosteroider kan være uegnet. Elidel skal ikke brukes på slimhinner.

Både forskrivere og pasienter må være klar over behovet for å følge behandlingen med Elidel mot atopisk eksem og at uventede reaksjoner, inkludert tumorer, skal rapporteres til legemiddelmyndighetene (2, 3).

#### *Klinisk dokumentasjon*

Elidel har signifikant dårligere effekt mot atopisk eksem enn lokale steroider og erstatter ikke disse legemidlene, som ansees som førstelinjebehandling. En svakhet ved dokumentasjonen for Elidel er at det ikke er utført korttidsstudier hvor Elidel blir sammenlignet med et optimalt steroidregime ved atopisk dermatitt. Sammenlignet med placebo (krem uten virkestoff) reduserer Elidel ved langtidsbehandling antall perioder med oppblussinger ved mildt og moderat eksem. Elidel gir ingen langvarig bedring av eksemet, og oppblussing er vanlig kort tid etter avsluttet behandling. Elidel er ikke vist å gi hudatrofi, men lokale hudreaksjoner (brenning, varme) er svært vanlige. Elidel ga økt forekomst av virale hudinfeksjoner i kliniske studier, noe som indikerer nedsatt lokal immunitet.

#### *Sikkerhet og overvåking*

Elidel skal ikke brukes til barn under 2 år. Det er ukjent hvilken effekt Elidel kan ha på immunresponsen (lokalt og systemisk) og på forekomsten av maligniteter (kreft) ved bruk utover 1 år. Myndighetene satte som vilkår for godkjenningen av Elidel at det ble gjennomført studier for å undersøke dette nærmere. I ettertid er det rapportert om økt forekomst av hudkreft og lymfomer ved bruk av både Elidel og Protopic (2). Per 2006 kan Europeiske legemiddelmyndigheter ikke si noe sikkert om årsakssammenhengen mellom bruk av Elidel eller Protopic og rapportert forekomst av hudkreft og lymfomer (3). Produsenten er pålagt å

gjøre spesielle studier for å avklare om en slik sammenheng foreligger eller ikke, samtidig som både lege og pasienter oppfordres til større forsiktighet ved bruk enn tidligere. Elidel vil derfor fortsatt stå på Legemiddelverkets overvåkingsliste sammen med Protopic.

### **Indikasjon:**

Behandling av pasienter i aldersgruppen 2 år og oppover med mild eller moderat atopisk eksem når behandling med topikale kortikosteroider er frarådet eller ikke er mulig. Dette kan inkludere:

- intoleranse overfor topikale kortikosteroider,
- manglende effekt av topikale kortikosteroider,
- bruk i ansikt og på hals hvor forlenget intermitterende behandling med topikale steroider kan være uegnet.

Bare leger med erfaring i diagnose og behandling av atopisk eksem bør starte behandlingen

### **Dosering**

Voksne og barn over 2 år: Affisert hud påføres et tynt lag av kremen to ganger daglig inntil symptomene opphører. Behandlingen bør deretter seponeres. Hvis det ikke sees bedring innen seks uker, eller ved forverring av eksemet, bør behandlingen opphøre. Diagnosen atopisk dermatitt bør vurderes på nytt og andre behandlingsalternativer vurderes. Elidel krem skal ikke brukes på slimhinner og ikke påføres som okklusjonsbehandling på grunn av fare for økt systemisk absorpsjon. Behandlingsområder skal være fri for kliniske infeksjoner. Se preparatomtalen for detaljer (1).

### **Klinisk effekt**

#### Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til pimecrolimus er ikke fullstendig klarlagt. Pimecrolimus bindes på samme måte som tacrolimus, til den cytoplasmatiske reseptoren makrofilin-12 (FKBP -12) i T-celler og hemmer den kalsiumavhengige fosfatase kalcineurin. Dette hemmer syntesen av inflammatoriske cytokiner fra T-cellene.

#### Kliniske studier ved markedsføringstidspunktet

Atopisk dermatitt ble diagnostisert etter Hanifin og Rajka-kriteriene. Effektvariablene som ble brukt i studiene, var: Eczema Area Severity Index (EASI) (prosent gjennomsnittlig forandring av kliniske tegn og kroppsareal involvert), behandlerens vurdering (Investigator's global assessment, IGA), pasientens opplevelse (Subject's overall evaluation, SOE) og skåre på kløe (0–3).

Effekten av Elidel på moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne ble sammenlignet med lokalbehandling med et svakt glukokortikoid (hydrokortison 1% krem, gruppe 1) i ansiktet og et middelsterkt glukokortikoid (triamcinolon 0,1% krem, gruppe 2) på kroppen to ganger daglig i en dobbeltblindet 1-års sikkerhets- og tolerabilitetsstudie. Behandlingen i begge grupper ble avbrutt ved bedring av eksemet og startet ved oppblussing. Designet av studien innebar at lokale steroider ble brukt over lengre tid enn anbefalt. Ingen av gruppene fikk gå over til gruppe 3-steroider. Endepunkt for klinisk effekt var EASI, evaluering av dermatitt og kløe. Endepunkt for sikkerhet inkluderte lokal tolerabilitet av medikamentene, hudinfeksjoner, fysisk eksaminering, puls og blodtrykk, hematologi, klinisk kjemi, urinanalyse og graviditetstest, men ikke hudatrofi. Elidel hadde tilsvarende sikkerhetsprofil som steroidene, men Elidel ga signifikant dårligere effekt – inkludert på kløe – og flere lokale bivirkninger, som brenning/svie i huden, enn lokale steroider. Frafallet i Elidel-gruppen var derfor høyere (58,5%) enn i steroidgruppen (23,9%).

Tilsvarende ble funnet i en 3-ukers dosefinnende studie hos voksne med moderat atopisk dermatitt: Elidel ga signifikant dårligere effekt enn betametason-17-valerat 0,1% krem (gruppe 3).

I en placebokontrollert sammenlignende studie ble 16 voksne, friske frivillige behandlet med Elidel 1% krem eller betametason-17-valerat 0,1% krem (gruppe 3) eller triamcinolon 0,1% krem (gruppe 2) to ganger daglig i fire uker. Steroidene ga signifikant reduksjon i hudtykkelsen målt med ultralyd sammenlignet med Elidel (cirka 10% vs. 2%).

Langvarig/intensiv bruk av lokale steroider kan hemme kollagensyntesen i hud og gi atrofi. Det er ikke undersøkt spesielt om Elidel hemmer kollagensyntesen, men prekliniske og kliniske studier tyder ikke på dette. Elidel er ikke sammenlignet med lokale gruppe 1-steroider med hensyn til reduksjon i hudtykkelse.

Elidel ble sammenlignet med placebo (krem uten virkestoff) i en dobbeltblindet seks måneders studie hos voksne med moderat eller alvorlig eksem. Pasientene brukte Elidel/placebo to ganger daglig i tillegg til fuktighetskrem og gikk over til lokal bruk av en moderat potent steroidsalve/-krem ved oppbluss. Sammenlignet med placebo reduserte Elidel antall oppblussinger av eksemet og derfor behovet for tilleggsbehandling med lokale steroider. Behandling med Elidel var assosiert med økte reaksjoner på behandlingsstedet (brenning/svie) og herpes simplex-infeksjoner.

Elidel ble sammenlignet med placebo i to dobbeltblinde 1-års studier hos barn (3–23 mnd, 2–17 år) med mildt, moderat eller alvorlig eksem. Resultatene ble slått sammen. Pasientene brukte Elidel/placebo to ganger daglig i tillegg til fuktighetskrem og gikk over til lokal bruk av en moderat potent steroidsalve/krem ved oppblussing av eksemet. Det primære endepunktet var antall oppblussinger de første seks måneder, deretter ved 12 mnd. Sammenlignet med placebo reduserte Elidel antall oppblussinger av eksemet og derfor behovet for tilleggsbehandling med lokale steroider. Oppblussingene ble signifikant redusert ved mildt til moderat eksem, men ikke ved alvorlig eksem. Elidel ga remisjon av eksemet så lenge behandlingen pågikk, men oppblussing kan forventes hos de fleste pasienter kort tid etter seponering.

Elidel ble sammenlignet med placebo i tre 6-ukers studier hos barn med mild til moderat atopisk dermatitt (2 x 2–17 år, 3–23 mnd). Elidel var signifikant bedre enn placebo på primær effektvariabel (IGA) i to av studiene, men ikke det ene med barn 2–17 år. Elidel var signifikant bedre enn placebo på sekundære effektvariabler (EASI og kløe) i alle tre studiene. Elidel ga signifikant økt antall virale hudinfeksjoner hos barn 2–17 år, noe som indikerer nedsatt immunforsvar i huden.

Elidel (pimecrolimus) er i samme medikamentgruppe som Protopic (tacrolimus), men det er ikke utført sammenlignende studier mellom disse to legemidlene. Det er ikke utført korttidsstudier hvor Elidel blir sammenlignet med et optimalt steroidregime, og som kunne gitt opplysning om den relative effekten av Elidel.

### **Sikkerhet og bivirkninger**

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av maligniteter inkludert kutane og andre typer lymfomer, samt hudkreft. Europeiske legemiddelmyndigheter reevaluerte derfor både effektdata og tilgjengelige sikkerhetsdata for Elidel. Sikkerhetsdata inkluderte både rapportene om maligniteter, data fra de kliniske utprøvingene, dyrestudier, og epidemiologiske studier. Det ble konkludert med at det ikke kan sies noe sikkert om

årsakssammenhengen mellom bruk av Elidel og den rapporterte forekomsten av hudkreft og lymfomer, men at en slik sammenheng ikke kan utelukkes. Produsenten har forpliktet seg til å gjennomføre spesielle studier for undersøke denne problemstillingen nærmere (se «Pålagte studier etter markedsføring»). I tillegg oppfordres både leger og pasienter til større forsiktighet ved bruk av Elidel enn tidligere, for å redusere en mulig risiko for hudkreft og lymfomer (3).

Elidel bør ikke appliseres på lesjoner som er potensielt maligne eller premaligne. Forskrivere bør merke seg at T-cellelymfomer (CTCL) kan feildiagnostiseres som atopisk eksem.

Behandling med Elidel bør stoppes dersom det oppstår forstørrede lymfeknuter (lymfadenopati) uten kjent årsak eller ved akutt infeksjon av mononukleose ("kysseyke"). Pasienten bør overvåkes for å sikre at lymfadenopatien går tilbake.

Barn under 2 år skal ikke behandles med Elidel. Den systemiske absorpsjonen av pimecrolimus er hos de fleste forholdsvis lav, men hos enkelte pasienter, og særlig hos barn, kan den være høyere. Det er ikke avklart hvordan pimecrolimus virker på immunsystem under utvikling. Fordi pimecrolimus kan påvirke immunresponsen ved vaksinerings, bør pasienter med utstrakt sykdom vaksineres i behandlingsfrie perioder.

Elidel har ikke vist fotokarsinogent potensial i dyrestudier, men relevansen for mennesker er usikker. Eksponering av behandlet hud for sollys bør derfor begrenses, og bruk av ultrafiolett (UV) lys fra solarium, behandling med PUVA, UVA eller UVB i kombinasjon med Elidel bør unngås.

Se også preparatomtalen punkt 4.4 for ytterligere "Advarsler og forsiktighetsregler" (1).

#### Bivirkninger

Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av maligniteter inkludert kutane og andre typer lymfomer, samt hudkreft (se tidligere i avsnittet).

Kliniske studier har vist at de vanligste bivirkningene var lokale reaksjoner. Brenning eller varm følelse på applikasjonsstedet var svært vanlig, mens irritasjon, kløe, erytem og hudinfeksjoner (follikulitt) var vanlige. Se også preparatomtalen punkt 4.8 "Bivirkninger" (1).

#### Graviditet og amming

Behandling med pimecrolimus (eller tacrolimus) anbefales ikke under graviditet eller amming. I dyrestudier er nedsatt fertilitet og embryodød sett ved oral tilførsel.

#### **Farmakokinetikk og farmakodynamikk**

Pimecrolimus metaboliseres via CYP 3A4. Kliniske studier har vist at systemisk biotilgjengelighet etter dermal applikasjon generelt er lav, men øker noe med størrelsen av behandlet kroppsareal, spesielt hos barn. Se preparatomtalen for nærmere opplysninger (1).

#### **Pålagte studier ved markedsføring:**

Legemiddelmyndighetene i USA og Europa godkjente Elidel under forutsetning av at det ble utført flere kliniske studier med dette legemiddelet for å:

- evaluere sikkerhet hos barn inkludert respons på vaksiner og markører for immunologisk utvikling – **er utført**
- evaluere sikkerhet ved langtidsbruk og forekomst av maligniteter hos barn 2–17 år (et 10 års prospektivt register) – **fortsetter**
- evaluere risiko for maligniteter i hud hos voksne pasienter – **fortsetter**

- undersøke etiologien til brenning/varmefølelse som oppstår de første behandlingsdagene - **er utført**
- evaluere effekt og sikkerhet av Elidel som okklusjonsbehandling ved atopisk dermatitt - **er avbrutt** (det viste seg vanskelig å finne egnede pasienter i aldersgruppen 2-17 år)

**Pålagte studier etter markedsføring:**

For å klargjøre risikoen med hensyn til kreftutvikling ved bruk av Elidel, har produsenten forpliktet seg til at følgende studier utføres/reevalueres :

- evaluere sikkerhet ved langtidsbruk og forekomst av maligniteter hos barn 2-17 år (et 10 års prospektivt register)
- forekomst og risiko for ikke-melanom relatert hudkreft hos voksne =40år
- forekomst og risiko for av melanom relatert hudkreft hos voksne =40år

**Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** D11 AX 15 Diverse dermatologiske middel

**Virkestoff:** Pimecrolimus

**Legemiddelform og styrker:** Krem, 1%

**Legemiddelfirma:** Novartis Norge AS

**Pris:** Tube, 30 g kr 328,30. Tube, 100 g kr 935,90

**Refusjon:** Ingen refusjon etter blåreseptforskriftens § 9. For pasienter som ikke tolererer eller responderer på steroider, kan det søkes trygdekontoret om individuell refusjon med hjemmel i blåreseptforskriftens § 10 a.

Behandlingen skal initieres av leger med erfaring innen diagnostisering og behandling av atopisk dermatitt..

**Pris per gram krem/salve for Elidel og alternative legemidler (september 2006)**

Legemiddel	Virkestoff	Pris	Pris per gram
Elidel krem 1 % 30 g	pimecrolimus	332,3	11,08
Elidel krem 1 % 100 g	pimecrolimus	935,9	9,36
Protopic salve 0,03 % 30 g	tacrolimus	360,6	12,02
Protopic salve 0,03 % 60 g	tacrolimus	654,2	10,90
Protopic salve 0,1 % 30 g	tacrolimus	404	13,47
Protopic salve 0,1 % 60 g	tacrolimus	725,6	12,09
Locoid krem 0,1 % 50 g	hydrokortisonbutyrat (gr. 2)	81,5	1,63
Locoid krem 0,1 % 100 g	hydrokortisonbutyrat (gr. 2)	136,1	1,36
Hydrokortison krem 1 % 50 g	hydrokortison (gr. 1)	67,4	1,35
Mildison lipid krem 1 % 30 g	hydrokortison (gr. 1)	56,5	1,88
Mildison lipid krem 1 % 100 g	hydrokortison (gr. 1)	98,9	0,99

Legemiddelverkets vurdering av preparatet er basert på innsendt dokumentasjon og ikke på publiserte studier.

Edel Holene, Seniorrådgiver  
Avdeling for legemiddelbruk

**Litteratur**

1. [Preparatomtale for Elidel.](#)

2. 2006: Atopisk eksem – nye presiseringer om riktig bruk av Elidel (pimecrolimus) og Protopic (tacrolimus)  
([http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_19656.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____19656.aspx) )
3. 2005: Elidel og Protopic: Bekymring for mulig kreftrisiko  
([http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_16805.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____16805.aspx) )