

Η μελέτη δεκαετίας
που καθιερώνει την
μακροχρόνια
ασφάλεια του
Protopic®



“No Evidence of Increased Cancer Incidence in Children Using Topical Tacrolimus for Atopic Dermatitis”

Amy S. Paller, Regina Fölster-Holst, Suephy C. Chen, Thomas L. Diepgen, Craig Elmets, David J. Margolis, Brad H. Pollock

APPLES™

Η μελέτη 10-ετίας
που ΚΑΘΙΕΡΩΝΕΙ
τη μακροχρόνια
ασφάλεια του
Protopic®

Προοπτική παιδιατρική διαχρονική αξιολόγηση για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας της αλοιφής Tacrolimus

- **Στόχος:** πιθανή εμφάνιση κακοηθειών κατά τη διάρκεια 10 ετών σε παιδιά με ΑΔ που χρησιμοποίησαν τοπική Tacrolimus για ≥ 6 εβδομάδες.
- **Αποτελέσματα:**
 - **7.954** ασθενείς εγγράφηκαν
 - **314** κέντρα σε **8** χώρες
 - **44.629** ανθρωπο-έτη
 - **6** περιστατικά καρκίνου επιβεβαιώθηκαν (SIR 1,01 (95% CI 0,37 έως 2,20)). Μηδενική εμφάνιση λεμφωμάτων.
- **Συμπεράσματα:**
Η επίπτωση του καρκίνου ήταν η αναμενόμενη, με βάση τα αντίστοιχα ιστορικά δεδομένα*. Το εύρημα αυτό δεν υποστηρίζει την υπόθεση ότι η χορήγηση τοπικού Tacrolimus αυξάνει μακροπρόθεσμα το ρίσκο εμφάνισης καρκίνου σε παιδιά με ΑΔ.

APPLES™

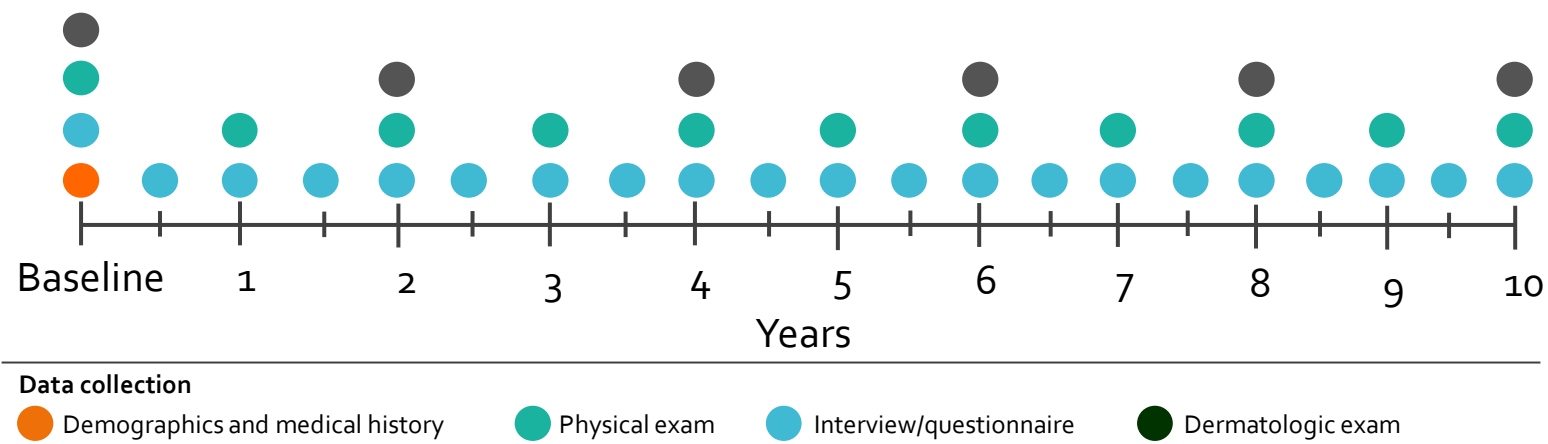
Η μελέτη 10-ετίας που ΚΑΘΙΕΡΩΝΕΙ τη μακροχρόνια ασφάλεια του Protopic®

ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

Παιδιά με Ατοπική Δερματίτιδα που είχαν λάβει αλοιφή Tacrolimus πριν από την ηλικία των 16 ετών για ≥6 εβδομάδες.

10-ετής αξιολόγηση



Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: τυποποιημένες αναλογίες περιστατικών (Standardised incidence ratio -SIR) για την εμφάνιση οποιουδήποτε τύπου καρκίνου σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και φυλετική αντιστοίχιση από εθνικά μητρώα καταγραφής καρκινικών περιστατικών

APPLES™

Στοιχεία της μελέτης

- Διάρκεια Μελέτης:** 5/2005 – 1/2019, 314 κέντρα σε 8 χώρες
Αυστρία, Καναδάς, Γαλλία, Ιρλανδία, Ολλανδία, Πολωνία, Ην. Βασίλειο, ΗΠΑ
- Εγγεγραμμένοι:** **8.071** ασθενείς.
- Αναλύθηκαν:** **7.954** ασθενείς
- Λήξη μελέτης:** Τον **07/2018**, ο FDA αποφάσισε ότι η περαιτέρω παρακολούθηση ασθενών δεν θα επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης και ενέκρινε τον τερματισμό της πρόωρα.
- Μη ολοκλήρωση:** **4.368** (54,9%), είτε επειδή δεν κατάφεραν να έρθουν σε επαφή με το κέντρο τους το 10 έτος, ή γιατί, κατά την ολοκλήρωση της μελέτης είχαν χάσει την επίσκεψη του τελευταίου εξαμήνου.
- Ολοκλήρωσαν:** **2.125** (26,7%)
- Μέση διάρκεια παρακολούθησης:** **6,4 χρόνια.**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

	Total
Observed person-years	44629
Incidence of all cancers	
Expected cases	5.95
APPLES observed cases	6
Standardized Incidence Ratio (95% CI)	1.01 (0.37 to 2.20)

27% των ασθενών ολοκλήρωσαν την APPLES™

Ο αριθμός των περιστατικών κακοήθειας συμπίπτει με τον αναμενόμενο αριθμό τέτοιων περιστατικών στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα

Η APPLES επιβεβαίωσε ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση της τοπικής λήψης Tacrolimus κατά την παιδική ηλικία και του κινδύνου κακοήθειας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Η APPLES™ επιβεβαίωσε ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση της τοπικής λήψης Tacrolimus κατά την παιδική ηλικία και του κινδύνου κακοήθειας
- ✓ Ο αριθμός των περιστατικών κακοήθειας συμπίπτει με τον αναμενόμενο αριθμό τέτοιων περιστατικών σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και φυλετική αντιστοίχιση από εθνικά μητρώα καταγραφής καρκινικών περιστατικών
- ✓ Δεν παρατηρήθηκαν λεμφώματα ή μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος
- ✓ Η μελέτη ευαισθησίας επιβεβαίωσε την αξιοπιστία των δεδομένων, λαμβάνοντας υπόψη τους ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη

ΙΣΧΥΡΙΣΜΟΣ

Βασικός ισχυρισμός: Η μελέτη APPLES™ δεν βρήκε στοιχεία για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε παιδιά που χρησιμοποιούν αλοιφή τακρόλιμους για ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ).

Η APPLES™ είναι μια μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης που περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ανθρωπο-ετών.

Η μελέτη APPLES™ διαπίστωσε ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΑΔ που χρησιμοποιούν τακρόλιμους είναι ίδια με εκείνη του γενικού πληθυσμού.

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

Αυτός είναι ο κύριος ισχυρισμός της μελέτης και, επομένως, ο τίτλος της μελέτης. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο κίνδυνος καρκίνου σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα που χρησιμοποιούν τακρόλιμους. Υπό πραγματικές συνθήκες χρήσης, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στους χρήστες τακρόλιμους ήταν παρόμοια με τον πληθυσμό υποβάθρου που δεν είχε υποβληθεί σε αγωγή, χωρίς να εμφανίζεται αύξηση του κινδύνου καρκίνου.

Η διάρκεια και ο αριθμός των ασθενών που περιλαμβάνονται είναι τα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης. Αυτή η 10ετής μελέτη παρατήρησης περιελάμβανε 44629 παρατηρούμενα ανθρωπο-έτη στην ανάλυση.

Η τυποποιημένη αναλογία επίπτωσης (SIR) για την εμφάνιση οποιουδήποτε τύπου καρκίνου ήταν 1,01, πράγμα που σημαίνει ότι ταιριάζει με την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου όπως στον γενικό πληθυσμό με την ίδια ηλικία/φύλο, εθνότητα.

ΙΣΧΥΡΙΣΜΟΣ

Κανένας λέμφωμα ή μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη APPLES™.

Οι περιορισμοί της APPLES™ είναι οι συνήθεις στις μελέτες παρατήρησης, ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης είναι ισχυρά, παρά την απώλεια παρακολούθησης ενός αριθμού ασθενών.

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

Μεταξύ των έξι περιστατικών καρκίνου που παρατηρήθηκαν σε πάνω από 44.000 ανθρωπο-έτη, δεν υπήρχαν λεμφώματα ούτε μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος.

Μια ανάλυση ευαισθησίας που αντιπροσωπεύει την απώλεια της παρακολούθησης της ομάδας ασθενών επιβεβαίωσε την αξιοπιστία της μελέτης, δείχνοντας ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου θα ήταν σημαντική μόνο εάν η υποθετική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στη μη παρατηρημένη περίοδο υπερβαίνει τον κίνδυνο 2,7 φορές αυξημένο.

Περιορισμοί: Η ακρίβεια της ανάλυσης περιορίζεται από την απώλεια ασθενών, ένα πρόβλημα που αναμενόταν για μια μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης με πρωτογενή συλλογή δεδομένων, ιδιαίτερα που αφορούσε παιδιά και εφήβους.