

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	TACROLIMUS TÓPICO
Nombre Comercial y presentación:	PROTOPIC® (Fujisawa) 0,03% pomada 30 g (39,72 €) 0,03% pomada 60 g (76,33 €) 0,1% pomada 30 g (44,58 €) 0,1% pomada 60 g (84,81 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.
Fecha evaluación:	Febrero 2003
Fecha de comercialización:	Noviembre 2002

INDICACIONES APROBADAS (1).

Adultos (tacrolimus 0,03% y 0,1%): tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales.

Niños (sólo tacrolimus 0,03%): Tratamiento de la DA moderada o grave en niños (2 años de edad o mayores) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales.

Está **contraindicado** su uso en hipersensibilidad conocida a macrólidos en general, a tacrolimus o a alguno de los excipientes.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,3)

Tacrolimus (TA) es un macrólido inmunosupresor, ampliamente utilizado por vía oral e intravenosa para la prevención y tratamiento del rechazo en trasplantes de órganos. No obstante, el mecanismo de acción de TA por vía tópica en el tratamiento de la DA no es bien conocido. Se cree que actúa directamente sobre los linfocitos T al inhibir la transcripción y la síntesis de interleukinas 2-5 y otras citocinas, lo que se traduce en una disminución de la respuesta de los linfocitos T a los antígenos. También se ha demostrado in vitro que TA disminuye la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

FARMACOCINÉTICA (1,2).

La exposición general a TA es escasa o nula tras la administración única o múltiple de la pomada: las concentraciones sanguíneas de TA tanto en adultos como en niños son bajas (generalmente < 1 ng/ml) y, cuando se supera esta cifra es de forma transitoria. La exposición sistémica aumenta a medida que se incrementan las áreas de tratamiento, pero a medida que la piel se cura disminuye la extensión y el grado de absorción tópica de TA. Tanto en adultos como en niños con una media de 50% de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (AUC) de TA a partir de la pomada es aproximadamente 30 veces menor que la observada con dosis inmunosupresoras orales en pacientes trasplantados de riñón e hígado. No se conoce la mínima concentración sanguínea de TA a la que se pueden observar efectos sistémicos.

No se han apreciado indicios de acumulación general en adultos y niños tratados con pomada de TA durante períodos de hasta un año.

No se ha detectado metabolismo de TA en la piel humana. El TA disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4. La vida media estimada es de 75 horas en adultos y 65 horas en niños. La excreción se realiza principalmente en bilis y heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

TA tópico sólo debe ser prescrito por dermatólogos y médicos con una amplia experiencia en el tratamiento de DA con terapia inmunomoduladora.

Debe aplicarse como una capa fina en las zonas de piel afectadas. TA tópico puede emplearse en cualquier parte del cuerpo, como la cara, cuello y zonas de flexión, salvo en las mucosas. No debe aplicarse bajo oclusión. El tratamiento se

prolongará hasta la desaparición de las lesiones. Por lo general, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento; si ésta no se observa después de dos semanas, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

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

Uso en niños (2 años de edad y mayores): Se debe iniciar el tratamiento con TA 0,03% pomada dos veces/día durante un máximo de tres semanas, y reducir después a una vez/día hasta la desaparición de las lesiones.

Uso en adultos (16 años de edad y mayores): Se debe iniciar el tratamiento con TA 0,1% pomada dos veces/día durante un máximo de tres semanas, y reducir posteriormente la concentración a 0,03% dos veces/día. Si la situación clínica lo permite, se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación. Se continuará el tratamiento hasta la desaparición de las lesiones.

EFICACIA CLÍNICA.

Los datos disponibles incluyen cinco ECA fase III publicados, realizados en Europa y América, 3 en adultos y dos en niños (Ver tabla) (4-8). Todos estos ensayos tienen el mismo diseño: multicéntricos, aleatorizados, doble-ciegos, grupos paralelos, en incluyen un total de 2113 pacientes, de los cuales 1414 reciben TA tópico (0,1% ó 0,03%) 2 veces/día. Los dos ensayos europeos (4,7) que fueron diseñados para detectar diferencias entre los tratamientos, utilizan un corticoide como terapia de referencia: hidrocortisona butirato 0,1% (HB) e hidrocortisona acetato 1% (HA), por lo cual están limitados a una duración de tres semanas. Los ensayos americanos son realizados frente a vehículo, y tienen una duración de 12 semanas (5,6,8).

Las medidas utilizadas para evaluar la eficacia en estos ensayos son:

- **mEASI** (modified Eczema Area and Severity Index); es un indicador global que incluye valoración de eritema, edema/induración/ pápulas, escoriaciones y liquenificación así como el % de superficie corporal afectada y el prurito. Se utilizó como end-point 1ario en los estudios europeos.
- **EGRC** (Evaluación global de la respuesta clínica). Se considera como “éxito” en el tratamiento una calificación de la EGRC ≥ 90 % respecto a la situación basal. Esta medida se utilizó como end-point 1ario en los estudios americanos, y como end-point 2ario en los estudios europeos.

Además, existe otro ensayo europeo no publicado (referencia EMEA) realizado con 624 niños de 2-15 años, en el que se compara la eficacia de TA tópico 0,03% una vez/día frente a dos veces/día, y frente a HA 1% dos veces/día (8).

Los resultados de estos estudios indican que TA es eficaz en el tratamiento de los episodios agudos de intensidad moderada-severa de DA, y este beneficio se observa a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Tanto la concentración de TA 0,1% como la de 0,03% fueron significativamente más eficaces que HA 1%, corticoide de potencia débil. El corticoide de potencia moderada-alta HB 0,1% demostró una eficacia comparable a TA 0,1%, pero fue significativamente más eficaz que TA 0,03%. Se observa significativamente una mayor eficacia, de la concentración de TA 0,1% respecto a la de 0,03%, si bien esta diferencia esta diferencia parece menos marcada en los niños (2).

Además, se han publicado otros dos ensayos en japonés, que incluyen 329 pacientes, de los que sólo conocemos el comentario de la Discusión Científica de la EMEA (2); en ellos se compara TA 0,1% con betametasona valerato 0,12% (potencia moderada-alta) presentando eficacia similar, y con aclometasona dipropionato (potencia débil) presentando TA 0,1% superior eficacia.

Por último, se han publicado dos ensayos abiertos a más largo plazo (hasta 12 meses), utilizando sólo TA 0,1%; uno de ellos en adultos (316 pacientes) y otro en niños (255 pacientes) (9,10). En estos ensayos, sólo se dispone de datos de 68 y 180 pacientes, respectivamente, que hubieran llegado a los 12 meses de tratamiento. Los resultados confirman lo observado en los ensayos a corto plazo, si bien estos estudios abiertos estaban diseñados para evaluar principalmente la seguridad.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM) (1,2).

Los efectos adversos a corto plazo que se observaron más frecuentemente en el grupo tratado con TA (0,1% ó 0,03%), tanto en adultos como en niños fueron quemazón de piel y prurito (con diferencia significativa respecto los corticoides HB 0,1% e HA 1%). En los ensayos frente a vehículo se observó también mayor incidencia de eritema en el grupo de pacientes tratados con TA. La prevalencia de estos efectos disminuye con el tiempo (2).

Cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón, prurito y eritema fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve-moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciar el tratamiento.

Otras reacciones frecuentes: aumento de la sensibilidad de la piel, especialmente al frío y al calor, y hormigueo cutáneo; foliculitis, acné, herpes simplex (herpes, herpes labial, eccema herpético); intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas) (1,2).

En contraste con lo que ocurre con los corticoides, la pomada de TA no ha mostrado tener efecto sobre la síntesis de colágeno ni sobre el espesor de la piel (marcadores surrogados de atrofia cutánea) a corto plazo (2).

En los estudios a más largo plazo no se observaron otros efectos adversos adicionales. No obstante, hay algunos aspectos relativos a la seguridad que plantean preocupación y que están sin aclarar (2):

- Fototoxicidad y fotocarcinogenicidad: aunque no se ha observado en los ensayos a más largo plazo, de acuerdo con los datos de los ensayos preclínicos, no se puede descartar un riesgo de fototoxicidad. El potencial de fotocarcinogenicidad es especialmente preocupante, ya que los pacientes con DA pueden ser tratados con rayos UVB o PUVA, por ello se recomienda minimizar la exposición de la piel a la luz UV.
- Inmunocompetencia: el potencial efecto inmunosupresor es el principal asunto de preocupación sobre la seguridad de TA tópico. Los datos farmacocinéticos muestran un cierto grado de exposición sistémica tras la administración de TA tópico. Un 1,3% de pacientes en los ECA alcanzaron una concentración plasmática máxima ≥ 5 ng/mL. Se desconoce cuál es la concentración más baja de TA a la que se pueden observar efectos sistémicos, pero como dato orientativo, la concentración utilizada clínicamente en el tratamiento preventivo de rechazo de trasplante es de 5-15 ng/mL. Las técnicas utilizadas para establecer la inmunocompetencia fueron poco sensibles, además solo se realizaron en adultos. El efecto del TA tópico en el desarrollo del sistema inmune del niño no se ha establecido.

En ausencia de datos fiables, adquiere mayor importancia la evaluación de los de casos de infección notificados. En los 5 ECA principales, la incidencia de herpes simplex fue más alta en el grupo de TA 0,1% que en los tratados con vehículo o con terapias de referencia. Dado que no hay datos de estudios a largo plazo que permitan aclarar este dato, no se puede descartar la posibilidad de que el tratamiento con TA tópico aumente la incidencia de Herpes simplex. Otras infecciones que se observan con mayor frecuencia en los tratados con TA tópico son síndrome gripal, y foliculitis. También se han notificado 33 casos de linfadenopatía en los ECA. La mayoría de ellos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes), y se resolvieron con la adecuada terapia antibiótica. Sin embargo, dado que la linfadenopatía puede ser un marcador de inmunosupresión sistémica, los pacientes a tratamiento con TA tópico que desarrollen linfadenopatía deben ser monitorizados e investigados.

La Ficha técnica del producto afirma que “no se conoce el potencial de inmunosupresión más allá de dos años (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas)”; en realidad, los datos de seguridad a dos años proceden de ensayos abiertos, y de un número muy reducido de pacientes (en los dos ensayos publicados, sólo un total de 248 pacientes llegaron al año de tratamiento). Son necesarios estudios a largo plazo, con suficiente número de pacientes, para establecer cuál es el impacto de la pomada de TA en la inmunidad mediada por células, así como una monitorización intensiva de los efectos adversos infecciosos y las enfermedades malignas (sistémicas y cutáneas). Tampoco hay información sobre su empleo en niños menores de 2 años, en los que la DA es frecuente.

Advertencias y precauciones (1):

- No se ha establecido todavía el efecto del tratamiento con TA tópico sobre el sistema inmunitario en desarrollo del niño, especialmente en los más pequeños. **No se ha evaluado el uso de TAC tópico en niños menores de 2 años.**

- Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y evitar el empleo de luz UV y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA) mientras se administra TA tópico. El médico debe recomendar al paciente métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición solar, el empleo de filtros de protección solar y cubrir la piel con ropa adecuada.

- No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores ni en las 2 siguientes a la aplicación de TA tópico. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos, ni de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica.

- No se ha evaluado la eficacia y seguridad de TA tópico en la DA clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento se deben eliminar las infecciones clínicas en la zona a tratar. Los pacientes con DA presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales en la piel. El tratamiento con TA tópico puede estar asociado a un aumento del riesgo de infección por el virus herpes simplex (incluyendo herpes, herpes labial y eccema herpético [erupción variceliforme de

Kaposi]. En presencia de estas infecciones, se debe evaluar el balance riesgo/beneficio asociado al uso de TA tópico. No se conoce el potencial de inmunosupresión local más allá de dos años (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas).

- La linfadenopatía fue descrita en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos se relacionaron con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada con antibióticos. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (pe TA sistémico) presentan un mayor riesgo de linfoma; por tanto, los pacientes que reciben TA tópico y desarrollan linfadenopatía se deben controlar para asegurarse de que ésta se resuelve. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología, y si ésta no estuviera clara o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, considerar la suspensión de TA tópico.
- Hay que evitar el contacto de TA tópico con los ojos y mucosas. Tampoco se recomiendan los apósitos oclusivos.
- Deben lavarse las manos después de la administración de la pomada, si éstas no necesitan tratamiento.
- Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- No se recomienda el empleo de TA tópico en pacientes con defectos genéticos de la barrera epidérmica, tales como el síndrome de Netherton, ya que aumenta el potencial de absorción sistémica de forma permanente. No se ha establecido la seguridad de TA tópico en pacientes con eritrodermia generalizado.

Utilización en situaciones especiales (1)

Tras la administración sistémica de TA se ha observado que cruza la placenta y que se excreta en la leche materna. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica. TA tópico no debería utilizarse durante el embarazo, y tampoco se recomienda la lactancia natural.

Interacciones (1)

TA no se metaboliza en la piel humana, por lo que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar a su metabolismo. A pesar de que la absorción sistémica de TA tópico es muy escasa, no se puede descartar la posibilidad de interacción por el uso concomitante vía sistémica de inhibidores del CYP 3A4 (p e. eritromicina, itraconazol, ketoconazol, diltiazem), por lo que debe utilizarse con precaución en estos casos.

Debido al riesgo potencial de fracaso de la vacunación, ésta debe administrarse antes del inicio del tratamiento con TA tópico, o durante un intervalo sin tratamiento dejando un periodo de 14 días entre la última aplicación de TA tópico y la vacunación. En el caso de vacunas vivas atenuadas, este periodo debe ampliarse a 28 días o debe considerarse el empleo de vacunas alternativas.

CONCLUSIÓN.

Tacrolimus (TA) tópico, (0,1% y 0,03%), ha mostrado ser más eficaz que los corticoides de potencia débil (hidrocortisona acetato 1% y alclometasona dipropionato). La concentración de TA 0,1% presenta eficacia similar a los corticoides de potencia moderada-alta (hidrocortisona butirato 0,1% y betametasona valerato 0,1%).

No hay evidencia de que TA afecte la síntesis de colágeno ni de que produzca atrofia cutánea. Los efectos adversos más observados son quemazón, prurito y eritema. Son muy frecuentes y tienden a resolverse en una semana. También se ha observado un aumento de infección por herpes simplex. El principal interrogante es el riesgo derivado de la posible inmunosupresión y el riesgo de infecciones, cáncer de piel u otros cánceres, ya que un pequeño porcentaje de pacientes alcanza concentraciones plasmáticas de TA que están en el rango de las de inmunosupresión. Se desconoce el efecto de TA tópico sobre su sistema inmunitario todavía en desarrollo, de los niños. No se puede descartar fotocarcinogenicidad.

El coste de tratamiento es unas 10 veces mas alto con TA que con corticoides de potencia moderada-alta.

TA puede ser útil en pacientes con lesiones en cara, cuello o zonas intertriginosas donde el uso de corticoides de potencia moderada-alta no se recomienda, especialmente en tratamiento a largo plazo debido a la posibilidad de atrofia cutánea. (Además, en los niños, los corticoides plantean a largo plazo el problema añadido del riesgo de supresión cortico-adrenal, por su menor relación superficie corporal/peso). Aunque a corto plazo TA parece seguro y bien tolerado, hacen falta estudios a largo plazo que determinen las consecuencias de su potencial efecto inmunosupresor (desarrollo de infecciones o cáncer).

FRASE RESUMEN: “Restringir su utilización a los grupos de pacientes en los que la terapia con corticoides ha fracasado , o no es tolerada ”.

CALIFICACIÓN: APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ficha Técnica PROTOPIC
- 2.- Discusión Científica EMEA. CPMP/3447/01. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/protopic/protopic.htm>
- 3.- Anónimo. Topical Tacrolimus. A role in atopic dermatitis?. DTB 2002;40(10):73-75.
- 4.- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109(3):547-55.
- 5.- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, Efficacy. J Am Acad Dermatol 2001;44:S28-38.
- 6.- Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, Safety. J Am Acad dermatol 2001;44:S39-46.
- 7.- Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:539-46.
- 8.- Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001;44:S47-57.
- 9.- Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka S et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. Arch Dermatol 2000;136:999-1006.
- 10.- Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001;44:S58-64.

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
ADULTOS				
(4)- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS et al. J Allergy Clin Immunol 2002 FG-506-06-18 Escala Jadad: 4 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 570 pacientes, (193 con TA 0.03%, 191 con TA 0.1% Y 186 con HB). Población europea. Edad: 16-70 años. DA moderada a severa. Según criterio Rajka y Langeland % superficie corporal afectada: \geq 5% (mediana: \approx 1/3 sup.). Aprox 95% afectación cara y/o cuello. Criterios de exclusión: Enfermedad dermatológica severa \neq DA que precise tratamiento. Objetivo: comparar eficacia y seguridad de TA pomada frente a corticoide con un tratamiento de 3 semanas de duración.	2 veces al día, durante 3 semanas. <input type="checkbox"/> TA 0.03% o TA 0.1%. <input type="checkbox"/> hidrocortisona, butirato (HB) 0.1%.	<input type="checkbox"/> End point 1º: AUC de MEASI: ✓ <u>Mediana (25%-75%):</u> HB: 36.1 (24.7-60.7) TA 0.03%: 47.0 (32.4-68.1) TA 0.1%:36.5 (23.4-53.4) Diferencias no sig entre HB y TA 0.1%. Dif sig entre HB y TA 0.03% (p= 0.002) y entre TA 0.1% y TA 0.03% (p<0.001) / Mejoría excelente en la EGRC al final del tto (\geq 90%): HB: 51.4% TA 0.03%: 37.6% TA 0.1%: 49.2% Diferencias no significativas entre TA 0.1% y HB. Diferencias significativas entre: TA 0.1% y 0.03% y entre TA 0.03% y HB. ▪ Mas quemazón y prurito con TA que con HB (p<0.05). Fueron disminuyendo con el tiempo.	Análisis por intención de tratar. Efecto dosis dependiente con TA. Mas mejoría con TA 0.1% y HB que con TA 0.03% La disminución de MEASI fue evidente para el día 3 de tto en todos los grupos de tto, con disminuciones progresivas hasta el fin de tto . No diferencias en valores de laboratorio (hematológicos, químicos) o función hepática o renal. Seguimiento EC aprox.90%. Similar eficacia y seguridad en subgrupo afectados cabeza y/o cuello.
Los EC 97-0-035 y 97-0-036 tienen el mismo diseño y se han publicado juntos. La discusión científica de EMEA permite obtener algunos datos por separado.				
(5)- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. J Am Acad Dermatol 2001 y (6)- Soter NA, Leischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. J Am Acad dermatol 2001. 97-0-035 Escala Jadad: 3 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 304 pacientes, (102 con vehículo, 103 con TA 0.03% y 99 con TA 0.1%). Población americana. Edad: \geq 16 años. DA moderada a severa. Según criterio Rajka y Langeland % superficie corporal afectada: \geq 10%. (media de los dos EC: 45%, 56 % pacientes con DA severa y 87% con DA en cabeza y/o cuello). Criterios de exclusión: otras enf. dermatológicas graves, DA con clínica de infección, enfermedad crónica no controlada, contraindicación de TA, embarazo o lactancia, fármacos concomitantes (antiH1, UVA o UVB, corticoides, emolientes...) Objetivo: comparar eficacia (5) y seguridad (6) de TA 0.1% y TA 0.03% pomada frente a vehículo con un tto de 12 semanas de duración.	2 veces al día, durante 12 semanas o hasta 1 semana mas tras curación. <input type="checkbox"/> TA 0.03% o TA 0.1%. <input type="checkbox"/> Vehículo (ungüento base).	<input type="checkbox"/> End point 1º: Mejoría excelente en la EGRC al final del tto (\geq 90%). ✓ <u>% (n/N):</u> Vehículo: 7.8% (8/102) TA 0.03%: 29.1% (30/103) TA 0.1%: 35.4% (35/99) Diferencias significativas entre el tto con vehículo o con TA. Diferencias no significativas entre TA 0.03% y TA 0.1%. (datos EMEA). <input type="checkbox"/> AUC de MEASI (basal hasta día 22). ✓ <u>Mediana (N):</u> Vehículo: 82.9 (81) TA 0.03%: 60.8 (97) TA 0.1%: 58.6 (90) (diferencias significativas entre TA (0.03% y 0.1%) y Vehículo: p<0.001 (Datos EMEA, EC sólo gráficos). ▪ En la suma de los dos EC, los efectos adversos mas frecuentes son: quemazón, prurito, eritema, sd. Griposo y cefalea.	<u>Población evaluada:</u> pacientes aleatorizados que reciben al menos una aplicación del fármaco en estudio. Los pacientes abandonan el grupo control 3 veces mas que el de tto En la publicación no da el valor p de diferencias entre TA 0.03% y TA 0.1%. Solo da el dato global de los dos EC, que si es significativo. La disminución de MEASI es evidente para la 1ª semana con TA, con posteriores descensos hasta el fin del tto.
(5)- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. J Am Acad Dermatol 2001	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 328 pacientes, (110 con vehículo, 108 con TA 0.03% y 110 con TA 0.1%). Población americana.	2 veces al día, durante 12 semanas o hasta 1 semana mas tras curación. <input type="checkbox"/> TA 0.03% o TA 0.1% .	<input type="checkbox"/> End point 1º: Mejoría excelente en la EGRC al final del tto (\geq 90%). ✓ <u>% (n/N):</u> Vehículo: 5.5% (6/110) TA 0.03%: 25.9% (28/108)	<u>Población evaluada:</u> pacientes aleatorizados que reciben al menos una aplicación del fármaco en estudio.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
y (6)- Soter NA, Leischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. J Am Acad dermatol 2001. 97-0-036 Escala Jadad: 3 puntos	Edad: ≥ 16 años. DA moderada a severa. Según criterio Rajka y Langeland. % superficie corporal afectada: $\geq 10\%$. (Media de los dos EC: 45%,. 56 % pacientes con DA severa y 87% con DA en cabeza y/o cuello). Criterios de exclusión: otras enf. dermatológicas graves, DA con clínica de infección, enfermedad crónica no controlada, contraindicación de TA, embarazo o lactancia, fármacos concomitantes (antiH1, UVA o UVB, corticoides, emolientes...) Objetivo: comparar eficacia (5) y seguridad (6) de TA 0.1% y TA 0.03% pomada frente a vehículo. con un tto de 12 semanas de duración.	<input type="checkbox"/> Vehículo (ungüento base)	TA 0.1%: 38.2% (42/110) Diferencias significativas entre el tto con vehículo o con TA. Diferencias significativas entre TA 0.03% y TA 0.1% <input type="checkbox"/> AUC de MEASI (basal hasta día 22). ✓ <u>Mediana (N):</u> Vehículo: 92.7 (78) TA 0.03%: 66.8 (100) TA 0.1%: 59.6 (101) (diferencias significativas entre TA (0.03 y 0.1%) y Vehículo: $p < 0.001$ (Datos EMEA, EC sólo gráficos). ▪ En la suma de los dos EC, los efectos adversos más frecuentes son: quemazón, prurito, eritema, sd. griposo y cefalea	La disminución de MEASI es evidente para la 1ª semana con TA, con posteriores descensos hasta el fin del tto.
NIÑOS				
(7)- Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K et al. J Allergy Clin Immunol 2002. FG-506-06-19 Escala Jadad: 4 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 560 pacientes, (TA 0.03%: 189, TA 0.1%: 186 y Hidrocortisona Acetato : 185). Población europea. Edad: 2-15 años. DA moderada a severa. Según criterio Rajka y Langeland. % superficie corporal afectada: ≥ 5 y $\leq 60\%$ (Mediana $\approx 25\%$). % con afectación cabeza y cuello: $\approx 87\%$ Criterios de exclusión: Enfermedad dermatológica severa \neq DA que precise tratamiento, Historia de eczema herpético. Objetivo: comparar eficacia y seguridad de TA 0.1% y TA 0.03% pomada frente a HA con un tto de 3 semanas de duración..	2 veces al día, durante 3 semanas. <input type="checkbox"/> TA 0.03% o TA 0.1% . <input type="checkbox"/> Hidrocortisona acetato (HA) 1%.	<input type="checkbox"/> End point 1º: AUC de MEASI: ✓ <u>Mediana (25%-75%):</u> HA: 64.0% (45.0-84.7) TA 0.03%: 44.8 % (31.8-62.5) TA 0.1%: 39.8% (29.5-53.9) (IC obtenido de EMEA) Dif sig entre HA y TA 0.1% o TA 0.03% ($p < 0.001$) Dif sig entre TA 0.1% y TA 0.03% ($p = 0.006$). / Mejoría excelente en la EGRC al final del tto ($\geq 90\%$). HA: 15.7% TA 0.03%: 38.5% TA 0.1%: 48.4% Diferencias significativas entre TA 0.03% ó 0.1% y HA. Diferencias no significativas entre TA 0.03% y TA 0.1%. ▪ Mas quemazón en la piel con TA que con HA ($p < 0,05$).	Análisis por intención de tratar. Efecto dosis dependiente con TA. La disminución de MEASI fue evidente para el día 3 de tto en todos los grupos de tto, con disminuciones progresivas posteriormente en el grupo de TA y estabilización con HA a partir de la 1ª semana. En Discusión científica de EMEA desglosa resultados en 2 tramos de edad. 1.6% de pacientes con TA 0.03% y 11.3% con TA 0.1% tuvieron niveles en sangre $> 1\text{ng/mL}$. El valor mas alto : 2.8ng/mL Similares resultados de eficacia y seguridad en subgrupo de afectación cabeza y cuello.
(8)- Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M et al. J Am Acad Dermatol 2001. 97-0-037 Escala Jadad: 3 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 351 pacientes, (116 con vehículo, 117 con TA 0.03%, 118 con TA 0.1%). Población americana. Edad: 2-15 años. (media 6.1a) DA moderada a severa Según criterio Rajka y Langeland. (61.5% con DA severa). % superficie corporal afectada: $\geq 10\%$ (media	2 veces al día, durante 12 semanas. <input type="checkbox"/> TA 0.03% o TA 0.1% . <input type="checkbox"/> Vehículo (ungüento base)	<input type="checkbox"/> End point 1º: Mejoría excelente en la EGRC al final del tto ($\geq 90\%$). ✓ <u>% (n/N):</u> Vehículo: 6.9% (8/116) TA 0.03%: 35.9 (42/117) TA 0.1%: 40.7% (48/118) Diferencias significativas entre el tto con vehículo o con TA.	<u>Población evaluada</u> : pacientes aleatorizados que reciben al menos una aplicación del fármaco en estudio.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>47.7%). 83.5% con afectación de cara y/o cuello.</p> <p>Criterios de exclusión: otras enf. dermatológicas graves, DA con clínica de infección, enfermedad crónica no controlada, contraindicación de TA, embarazo o lactancia, fármacos concomitantes (antiH1, UVA o UVB, corticoides, emolientes...)</p> <p>Objetivo: establecer la eficacia y seguridad de TA 0.1% y TA 0.03% pomada en DA en niños de 2 a 15 años en un periodo de 12 semanas..</p>		<p>Diferencias no significativas entre TA 0.03% y TA 0.1%.</p> <p><input type="checkbox"/> AUC de MEASI (basal hasta día 22).</p> <p>✓ <u>Mediana (N):</u> Vehículo: 85.1 (99) TA 0.03%: 53.7 (108) TA 0.1%: 53.5 (110)</p> <p>(diferencias significativas entre TA (0.03% y 0.1%) y Vehículo: p<0.001. (Datos EMEA, EC sólo gráficos). En todos los parámetros de eficacia medidos, no se observó dif. Sig. Entre TA 0.1% y TA 0.03%.</p>	<p>La disminución de MEASI es evidente para la 1ª semana con TA, con posteriores descensos hasta el fin del tto. Datos de discusión científica de EMEA</p> <p>RAM mas frecuentes con TA 0.03% que con vehículo: quemazón de piel, prurito, varicela (5 casos), y rash vesiculoso.. No dif entre TA 0.1% y vehículo.</p> <p>Niveles en sangre : (0-0.28ng/ml). Limite de detección del método: 0.5ng/mL. ¡ paciente:>2ng/mL en una muestra</p>
<p>FG-506-06-24</p> <p>Obtenido de discusión EMEA (publicado?)</p> <p>Escala Jadad: ¿ puntos</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos.?</p> <p>624 pacientes , (417 en tto con TA: 207 1vez/día y 210 con TA 2veces/día. 207 con HA). Población europea.</p> <p>Edad: 2-15 años.</p> <p>% superficie corporal afectada: 5-60%</p> <p>Criterios de exclusión: DA con clínica de infección, infección que precise tratamiento, deterioro clínico significativo de la función renal o hepática.</p>	<p>2 veces al día, durante 3 semanas.</p> <p><input type="checkbox"/> TA 0.03%.</p> <p><input type="checkbox"/> Hidrocortisona acetato (HA) 1%.</p> <p>ó 1 vez al día, durante 3 semanas:</p> <p><input type="checkbox"/> TA 0.03% (con vehículo una vez al día para el doble ciego)</p>	<p><input type="checkbox"/> End point 1º: % de cambio desde el inicio hasta el fin del tto, del indicador MEASI.</p> <p>✓ <u>Mediana</u> :HA: 47.2 (42-57) TA, 1 vez/día: 70.0 (65-76) TA, 2 veces/día:78.7 (76-83)</p>	<p>En Discusión científica desglosa resultados en 2 tramos de edad.</p> <p>Diferencias estadísticamente significativas entre:</p> <p><input type="checkbox"/> TA, 2 veces al día frente a TA 1 vez al día. (p= 0.007)</p> <p><input type="checkbox"/> TA, 1 o 2 veces al día frente a HA 2 veces/día. (p<0.001)</p>

TA= Tacrolimus tópico

DA = Dermatitis Atópica.

MEASI= Indicador que es una variante de EASI (Eczema Area and Severity Index), el cual está validado y del que sólo difiere en tener un ítem añadido que valora el prurito. Incluye valoración de eritema, edema/ induración/ pápulas, escoriaciones y liquenificación así como el % de superficie corporal afectada.

AUC de MEASI= % de Area bajo la Curva con respecto a los valores basales, del indicador MEASI.

EGRC: Evaluación Global de la Respuesta Clínica. El cambio con respecto a los valores basales se considera mejoría excelente cuando está entre 90 y 99%.