

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF DET AF EMEA FORELAGTE PRODUKTRESUMÉ

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMMENFATNING AF DEN VIDENSKABELIGE EVALUERING

Protopy er et dermatologisk lægemiddel, som indeholder calcineurin-hæmmeren tacrolimus i styrkerne 0,1 % og 0,03 %. Protopy 0,1 % er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne, der ikke reagerer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlingsformer. Protopy 0,03 % er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne og børn (fra 2-års alderen), der ikke har reageret tilfredsstillende på traditionelle behandlingsformer.

På baggrund af den potentielle risiko for maligne lidelser anmodede Europa-Kommissionen den 21. april 2005 CHMP om en udtalelse om benefit/risk profilen af Protopy. På denne anmodning gennemgik CHMP de foreliggende oplysninger om dette sikkerhedsproblem, herunder rapporter over undersøgelser efter markedsføring, oplysninger fra ikke-kliniske forsøg, kliniske forsøg og epidemiologiske undersøgelser.

Lymfom er en anerkendt og registreret bivirkning af produkter til systemisk behandling med calcineurin-hæmmere. Denne bivirkning antages at være medieret af den immunosuppression, der resulterer af systemisk behandling med produktet. Den systemiske eksponering er begrænset, når tacrolimus anvendes topikalt, men en lokal immunosuppressiv virkning på huden kan ikke udelukkes.

Der er indkommet case-rapporter om maligne lidelser i forbindelse med brug af Protopy (bestående i hudkræft, kutant T-celle lymfom (CTCL), non-Hodgkin lymfom (NHL) og systemiske maligne sygdomme) under den kliniske udvikling og efter markedsføring. De forelagte oplysninger udviser ingen sikker sammenhæng med lymfom eller andre maligne sygdomme. Der synes dog at være et højere antal patienter med CTCL end forventet. I CHMP var der enighed om, at diagnosticering af maligne hudlidelser er vanskelig, og at disse kan fremtræde som atopisk dermatitis. Efter at have gennemgået de foreliggende oplysninger konkluderede CHMP imidlertid, at ikke alle tilfældene kan anses for at være forud eksisterende malign sygdom, og at en sammenhæng med tacrolimus i nogle af tilfældene ikke kan udelukkes.

Hvad angår hudkræfttilfældene konkluderede CHMP, at det ikke er sandsynligt, at disse er forårsaget af behandlingen med tacrolimus. I betragtning af, at tacrolimus virker gennem suppression af de T-celler, der er involveret i immunovervågningen, kan tacrolimus dog tænkes at påvirke den videre udvikling af hudforandringer, der enten er præmaligne eller er i et tidligt stadium af malignitet. Virkningsmekanismen af tacrolimus angives at bestå i hæmning af de calciumafhængige signaltransduktionsveje i T-celler, hvilket fører til hæmning af transkriptionen og syntesen af IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner. Da tacrolimus er et effektivt immunosuppressivum, der virker ved at undertrykke T-lymfocytterne i huden, kan det efter CHMPs opfattelse ikke udelukkes, at tacrolimus påvirker udviklingen eller progressionen af en række forskellige hudforandringer.

Efter at have gennemgået de foreliggende oplysninger konkluderede CHMP, at balancen mellem risici og fordele ved Protopy bør anses for gunstig. Hvad angår de sikkerhedsmæssige betænkeligheder omkring tilfældene af maligne lidelser konkluderede CHMP, at der i produktoplysningerne bør indsættes advarsler, der afspejler tilfældene af maligne lidelser og nødvendigheden af at overvåge patienter, der behandles med Protopy. For at begrænse sandsynligheden for fejl diagnose og sikre hensigtsmæssig brug af lægemidlet lagde CHMP vægt på, at det af produktoplysningerne fremgår, at indledende diagnose og første ordination bør foretages af læger med erfaring i behandling af atopisk dermatitis. Derudover konkluderede CHMP, at Protopy ikke bør anvendes hos immunkompromitterede voksne eller børn, at Protopy ikke bør påføres på forandringer, der anses for potentielt maligne eller præmaligne, og at lymfadenopati, der er til stede ved indledningen af behandlingen, skal undersøges og løbende kontrolleres.

CHMP udtrykte endvidere betænkelighed ved omfanget af anvendelsen af Protopy hos børn under to år (ikke godkendt), hos hvem immunsystemet stadig er under udvikling. CHMP forlangte derfor, at indehaveren af markedsføringstilladelsen tager passende skridt til at sikre, at Protopy ikke anvendes i denne aldersgruppe.

Desuden konkluderede CHMP, at der er brug for flere oplysninger for bedre at få belyst den langsigtede sikkerhed af Protopy hvad angår sammenhængen med ondartede lidelser. CHMP godkendte den igangværende registerundersøgelse, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen – APPLES-undersøgelsen (pædiatrisk register). CHMP forlangte, at indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægger 6-måneders interimrapporter om status af rekrutteringen til denne undersøgelse. CHMP konkluderede ligeledes, at risikoen for maligne hudlidelser skal vurderes ved hjælp af case-control undersøgelser. CHMP konkluderede yderligere, at den potentielle rolle af tacrolimus i patogenesen af CTCL bør undersøges nærmere ved mekanistiske forsøg.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGSSEDLEN

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 20 af forordning (EF) nr. 726/2004 for Protopy
- Udvalget tog til efterretning, at der er indberettet tilfælde af maligne lidelser (hudkræft og lymfom) hos patienter behandlet med Protopy På grundlag af de foreliggende oplysninger (prækliniske, kliniske og epidemiologiske) konkluderede CHMP, at man ikke kan udelukke en mulig sammenhæng med brug af Protopy, hvorfor der er brug for flere oplysninger for at sikre, at den langsigtede sikkerhedsprofil er acceptabel.
- Som konsekvens heraf konkluderede udvalget, at følgende oplysninger skal indgå i produktresuméet og i de pågældende afsnit af indlægssedlen til Protopy:
 - Behandling med Protopy bør kun iværksættes af læger med erfaring i diagnose og behandling af atopisk dermatitis
 - Behandlingen bør være intermitterende, ikke kontinuerlig
 - En erklæring, hvori det understreges, at tacrolimus ikke må påføres på forandringer, der anses for potentielt maligne eller præmaligne
 - Protopy bør ikke anvendes hos voksne eller børn med nedsat immunforsvar
 - En advarsel om, at lymfadenopati, der er til stede inden behandlingens iværksættelse, skal undersøges og løbende kontrolleres
 - En erklæring om, at Protopy ikke bør anvendes hos børn under 2 år
 - En erklæring, der afspejler de tilfælde af maligne lidelser, der er indberettet efter markedsføring.

anbefaler CHMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Protopy, for hvilket revideret produktresumé og indlægsseddel fremgår henholdsvis af bilag I og IIIB.