

AZ EMEA ÁLTAL ISMERTETETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS(OK) ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉS ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A Protopy egy bőrgyógyászati gyógyszerkészítmény, amely a tacrolimus elnevezésű, calcineurin-inhibitor tartalmazza 0,1%-os, illetve 0,03%-os koncentrációban. A 0,1%-os koncentrációjú Protopy középsúlyos, illetve súlyos atópiás dermatitis (AD) kezelésére javallt olyan felnőtteknél, akiknél nem alakult ki megfelelő válaszreakció, vagy a hagyományos kezelési eljárások alkalmazását követően intolerancia alakul ki. A 0,03%-os készítmény felnőtteknél és (2 éves vagy idősebb) gyermekeknél egyaránt használható, amennyiben a középsúlyos, illetve súlyos atópiás dermatitis (AD) ellen alkalmazott hagyományos kezelésre nem alakult ki megfelelő válasz.

Tekintettel a rosszindulatú kórképek esetleges kockázatára, az Európai Bizottság 2005. április 21-én kikérte a CHMP véleményét a Protopy haszon/kockázat profilját illetően. Az említett kérelmet követően a CHMP áttekintette a fent említett biztonságossági kérdéssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat, beleértve a szer forgalomba hozatala utáni jelentéseket, a nem klinikai vizsgálatok adatait, valamint a klinikai és epidemiológiai vizsgálatokból származó eredményeket.

A szisztémásan alkalmazott calcineurin inhibitorok ismert és nyilvántartott mellékhatása a lymphoma. A feltételezések szerint ezt a hatást a vegyület szisztémás alkalmazásának eredményeképpen kialakult immunszuppresszió okozza. A tacrolimus helyi alkalmazásával csökkenthető a szisztémás expozíció, ugyanakkor nem zárható ki a bőrre gyakorolt közvetlen immunszuppresszió.

A klinikai fejlesztés és a forgalomba hozatal utáni adatgyűjtés során a Protopy használatával kapcsolatosan rosszindulatú kórképek (többek között bőrrák, cutan T sejt lymphoma (CTCL), non-Hodking lymphoma (NHL), valamint szisztémás malignus kórképek) eseteit ismertették. A bemutatott adatok nem igazoltak egyértelmű összefüggést a lymphomával vagy egyéb rosszindulatú kórképpel. Ugyanakkor a CTCL-ben szenvedő betegek számának növekedése volt észlelhető a várható számhoz viszonyítva. A CHMP egyetértett abban, hogy a bőr szóban forgó rosszindulatú folyamatainak diagnosztizálása nehéz, és a kórképek az atópiás dermatitist (AD) is utánozhatják. A rendelkezésre álló adatok áttekintése alapján azonban a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem állítható valamennyi esetről, hogy régebben fennálló rosszindulatú folyamat lenne, és egyes esetekben nem zárható ki a tacrolimus használatával való összefüggés.

A bőrrákos eseteket illetően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy valószínűleg nem a tacrolimus-kezelés okozta ezeket a kórképeket. Ugyanakkor figyelembe véve, hogy a tacrolimus az immunológiai ellenőrző mechanizmus részét képező T sejtek funkcióit gátolja, lehetséges, hogy a tacrolimus befolyásolta a bőr rákelőző állapot vagy korai rosszindulatú folyamat formájában jelentkező elváltozásait. Az ismeretek szerint a tacrolimus a T lymphocyták kalciumfüggő jelátviteli mechanizmusait gátolja, aminek eredményeképpen gátlódik az IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, illetve egyéb citokin gének transzkripciója és fehérjeszintézise. Mivel a tacrolimus a bőrben lévő T lymphocytákat gátló hatékony immunszuppresszív szer, a CHMP arra az álláspontra helyezkedett, hogy nem zárható ki a tacrolimus számos bőrelváltozás progressiójára gyakorolt hatása.

A rendelkezésre álló adatok áttekintése után a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Protopy esetében a kockázat/haszon arány kedvezőnek tekinthető. A rosszindulatú betegséget mutató esetekkel kapcsolatos biztonságossági problémákra való reagálás érdekében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Protopy-val kezelt betegek számára biztosított termékismertetőnek tartalmaznia kell a rosszindulatú betegséget mutató esetekre vonatkozó figyelmeztetéseket. A téves diagnózisok valószínűségének csökkentése és a gyógyszerkészítmény megfelelő használatának hatékonyabb biztosítása érdekében a CHMP hangsúlyozza, hogy a termékismertetőnek tartalmaznia kell, hogy az

első diagnózis megállapítását és a gyógyszer első felírását az AD kezelésében jártas orvosnak kell elvégezni. A CHMP továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a Protopy alkalmazása nem javallt olyan felnőtteknél vagy gyermekeknél, akiknél az immunrendszer károsodása áll fenn, illetve, hogy a Protopy ne kerüljön alkalmazásra esetlegesen rosszindulatúnak vagy rákelőzőnek tekinthető elváltozások kezelésére, valamint hogy a kezelés kezdetén észlelhető nyirokcsomó-megnagyobbodás (lymphadenopathia) kivizsgálást és további megfigyelést igényel.

A fentiek mellett a CHMP szintén aggályosnak tartotta a Protopy alkalmazásának mértékét 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél (nincs jóváhagyva), akiknél az immunrendszer még fejlődésben van. Ezért a CHMP előírta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja tegyen megfelelő intézkedéseket annak érdekében, hogy a Protopy ne kerüljön alkalmazásra az említett korcsoportban. A fentiek mellett a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy további adatokra van szükség a Protopy hosszú távú biztonságosságának részletesebb megismeréséhez a rosszindulatú kórképekkel való kapcsolat tekintetében.

A CHMP jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett, folyamatban lévő regisztrációs vizsgálatot – APPLÉS tanulmány (gyermekgyógyászati regiszter). A CHMP előírta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja 6 hónaponként közölje az említett tanulmányban részt vevők felvételével kapcsolatos legújabb fejleményeket. A CHMP továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a bőrszövetet érintő rosszindulatú kórképek kockázatát eset-kontroll vizsgálatok segítségével kell meghatározni. A CHMP arra a következtetésre is jutott, hogy a tacrolimus CTCL patogenezisében betöltött esetleges szerepét a mechanizmusokra irányuló további vizsgálatokkal kell tanulmányozni.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel

- A bizottság a Protopy tekintetében mérlegelte a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást
- A bizottság elismerte, hogy a Protopy-val kezelt betegeknél esetként rosszindulatú kórképek (beleértve a bőrrákot) kialakulásáról számoltak be. A rendelkezésre álló adatok (beleértve a pre-klinikai, klinikai, illetve epidemiológiai adatokat) alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem zárható ki az esetleges összefüggés a Protopy használatával, ezért további adatokra van szükség az elfogadható, hosszú távú biztonságossági profil biztosítása érdekében.
- A fentiek következtében a bizottság arra az álláspontra helyezkedett, hogy a Protopy alkalmazási előírásainak és a betegtájékoztató megfelelő szakaszainak tartalmaznia kell a következő információkat.
 - A Protopy készítménnyel végzett kezelést csak az atópiás dermatitis diagnózisának megállapításában és kezelésében jártas orvos kezdheti meg.
 - A kezelést megszakításokkal kell végezni, nem folyamatos jelleggel.
 - Külön mondatban kell kiemelni, hogy a tacrolimus nem alkalmazható olyan rendellenességekre, amelyek esetlegesen rosszindulatú folyamatra vagy rákelőző állapotra utalnak.
 - A Protopy nem használható károsodott immunrendszerrel rendelkező felnőtteknél vagy gyermekeknél.
 - Egy figyelmeztetést, amelyben javasolják, hogy a terápiát megelőzően meglévő bármilyen jellegű nyirokcsomó-megnagyobbodást, illetve nyirokcsomó-fájdalmat (lymphadenopathia) ki kell vizsgálni és rendszeresen ellenőrizni kell.

- Egy mondatot arról, hogy a Protopy nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél.
- Egy mondatot arról, hogy a forgalomba hozatal követően malignus esetek váltak ismertté.

A CHMP javasolta a Protopy-ra vonatkozó forgalomba hozatali engedély megfogalmazásának módosítását, amelyhez az átdolgozott alkalmazási előírás és a betegájékoztató az I., illetve a IIIB. mellékletben szerepel.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt