

# CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA

Protopy è un medicinale dermatologico che contiene l'inibitore della calcineurina tacrolimus alla concentrazione di 0,1% e 0,03%. Protopy 0,1% è indicato nel trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali; Protopy 0,03% è indicato nel trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti o nei bambini (a partire dai 2 anni di età) che non hanno risposto adeguatamente alle terapie tradizionali.

Il 21 aprile 2005 la Commissione europea, considerato il potenziale rischio di neoplasie maligne, ha chiesto il parere del CHMP sul rapporto rischi/benefici di Protopy. Il CHMP, in seguito a tale richiesta, ha revisionato i dati disponibili sulla sicurezza, comprese le relazioni redatte successivamente all'immissione in commercio del prodotto e le informazioni raccolte da studi non clinici, sperimentazioni cliniche e studi epidemiologici.

Il linfoma è un effetto avverso riconosciuto e presente nella lista degli effetti indesiderati conseguenti alla somministrazione sistematica degli inibitori della calcineurina. Si ritiene che tale effetto venga mediato dall'immunosoppressione provocata dal trattamento sistemico del paziente con questo medicinale. L'esposizione sistemica viene limitata con l'uso topico di tacrolimus; non può essere tuttavia escluso un effetto immunosoppressivo locale a livello cutaneo.

Casi di neoplasie maligne (compresi i tumori cutanei, il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL), il linfoma non Hodgking (NHL) e le neoplasie maligne sistemiche) riferibili all'uso di Protopy sono stati segnalati durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-immissione. I dati presentati non dimostrano una chiara associazione con linfoma o altre neoplasie maligne. Tuttavia, sembra esserci un incremento, rispetto alle aspettative, del numero di pazienti con CTCL. Il CHMP concorda che la diagnosi di questi tumori cutanei è difficile, soprattutto perché le neoplasie simulano la dermatite atopica. Tuttavia, dopo aver esaminato i dati disponibili, il CHMP ha concluso che non tutti i casi possono essere considerati casi di malattia maligna preesistente e che, talvolta, non è possibile escludere l'associazione con tacrolimus.

Per quanto riguarda i tumori cutanei, il CHMP è giunto alla conclusione che è improbabile che il trattamento con tacrolimus ne sia stato la causa scatenante. Tuttavia, se si considera che tacrolimus esprime la propria efficacia attraverso la soppressione delle cellule T responsabili della sorveglianza immunitaria, è possibile che il medicinale abbia avuto un effetto sul comportamento delle lesioni cutanee di stadio premaligno o precocemente maligno. È dimostrato che tacrolimus agisce inibendo le vie di trasduzione del segnale calcio-dipendente nei linfociti T, impedendo in tal modo la trascrizione e la sintesi di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e di altre citochine. Poiché tacrolimus è un efficace immunosoppressore che agisce sopprimendo i linfociti T presenti nella cute, il CHMP ritiene che non si possa escludere un effetto di tacrolimus sullo sviluppo o sulla progressione di una gamma di lesioni cutanee.

Dopo aver analizzato i dati disponibili il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per Protopy è favorevole. Per risolvere i problemi relativi alla sicurezza in relazione ai casi di lesioni maligne, il CHMP è giunto alla conclusione che è necessario inserire, nelle informazioni sul prodotto, avvertimenti che facciano riferimento ai casi di neoplasie maligne e che sottolineino l'importanza di tenere sotto controllo i pazienti in trattamento con Protopy. Onde ridurre le probabilità di errore nella diagnosi e per meglio garantire un uso appropriato del medicinale, il CHMP sottolinea che nelle informazioni sul prodotto deve figurare l'avvertenza che la diagnosi iniziale e la prescrizione iniziale devono essere

formulate da medici esperti nel trattamento della dermatite atopica. Inoltre, il CHMP ha concluso che Protopy non deve essere impiegato in pazienti adulti o bambini con funzione immunitaria compromessa né applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o di tipo premaligno e, infine, che un'eventuale linfadenopatia presente all'inizio della terapia deve essere investigata e tenuta monitorata.

Il CHMP ha infine manifestato i propri timori sul grado di utilizzo di Protopy nei bambini di età inferiore ai 2 anni (uso non approvato), nei quali il sistema immunitario è ancora in fase di sviluppo. Pertanto il CHMP chiede al titolare dell'AIC di prendere le dovute misure per garantire che Protopy non venga utilizzato nei pazienti compresi in questa fascia di età.

Inoltre, il CHMP ha concluso che sono necessari altri dati per dimostrare la sicurezza di Protopy nel lungo termine per quanto concerne lo sviluppo di neoplasie maligne. Il CHMP ha approvato lo studio attualmente in corso presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il cosiddetto studio APPLES (registro pediatrico). Il CHMP ha chiesto al titolare dell'AIC di presentare aggiornamenti semestrali sullo stato di reclutamento dello studio. Il CHMP ha concluso inoltre che il rischio di tumori cutanei maligni debba essere valutato nell'ambito di studi caso-controllo. Il CHMP ha infine concluso che il potenziale ruolo di tacrolimus nella patogenesi del CTCL debba essere ulteriormente approfondito attraverso studi meccanicistici.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

### **Considerato che:**

- il Comitato ha considerato per Protopy la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- il Comitato ha preso atto che sono stati segnalati casi di lesioni maligne (compresi tumori cutanei e linfomi) a carico di pazienti in trattamento con Protopy; sulla scorta dei dati disponibili (tra cui dati preclinici, clinici ed epidemiologici) il CHMP ha concluso che non è possibile escludere una potenziale associazione con Protopy ed è pertanto necessario raccogliere altri dati per garantire un profilo di sicurezza nel lungo termine accettabile;
- il Comitato, di conseguenza, ha concluso che le seguenti informazioni devono essere inserite nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nelle relative sezioni del foglietto illustrativo di Protopy:
  - Il trattamento con Protopy deve essere iniziato soltanto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.
  - Il trattamento deve essere intermittente e non continuativo.
  - Una dichiarazione in cui si sottolinea che tacrolimus non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o premaligne.
  - Protopy non deve essere somministrato a pazienti adulti o bambini immunocompromessi.
  - Un'avvertenza che qualsiasi linfadenopatia presente prima dell'inizio della terapia deve essere studiata e costantemente monitorata.
  - Una dichiarazione che Protopy non deve essere somministrato nei bambini al di sotto dei 2 anni.
  - Una dichiarazione che dia conto dei casi di lesioni maligne segnalati nel periodo successivo all'immissione in commercio,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio per Protopy, di cui si riportano negli allegati I e IIIB rispettivamente il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo nella nuova versione.

Medicinale non più autorizzato