

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING

Protopic is een dermatologisch geneesmiddel dat de calcineurine-remmer tacrolimus bevat in concentraties van 0,1% en 0,03%. Protopic 0,1% is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen of deze behandelingen niet verdragen. Protopic 0,03% is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen.

Op 21 april 2005 heeft de Europese Commissie verzocht om het advies van het CHMP over het baten/risicoprofiel van Protopic, vanwege het mogelijke risico van maligniteiten. Naar aanleiding van dit verzoek heeft het CHMP zich gebogen over de beschikbare gegevens inzake de veiligheid, waaronder post-marketing meldingen, gegevens uit niet-klinische studies, klinische onderzoeken en epidemiologische studies.

Lymfoom is een bekende en vermelde bijwerking van systemisch toegediende calcineurine-remmers. Vermoedelijk wordt deze bijwerking gemedieerd door de immunosuppressie als gevolg van systemische behandeling met het geneesmiddel. Hoewel de systemische blootstelling wordt beperkt door topische toediening, kan een lokaal immunosuppressief effect op de huid niet worden uitgesloten.

Tijdens de klinische ontwikkeling en post-marketing ervaring met betrekking tot het gebruik van Protopic zijn gevallen gemeld van maligniteiten (waaronder huidkanker, cutaan T-cel-lymfoom (CTCL), non-Hodgkin-lymfoom (NHL) en systemische maligniteiten). Uit de overgelegde gegevens bleek geen absoluut verband tussen lymfoom en enige maligniteit. Wel leek het aantal patiënten met CTCL toe te nemen in vergelijking met hetgeen men zou verwachten. Het CHMP beaamde dat deze huidmaligniteiten moeilijk te diagnosticeren zijn en AD kunnen nabootsen. Na bestudering van de beschikbare gegevens heeft het CHMP echter geconcludeerd dat niet alle gevallen konden worden beschouwd als zijnde gevallen van reeds bestaande maligne aandoeningen en dat een verband met tacrolimus in sommige van de gevallen niet kon worden uitgesloten.

Ten aanzien van de huidkankers heeft het CHMP geconcludeerd dat het niet waarschijnlijk is dat behandeling met tacrolimus deze huidmaligniteiten heeft veroorzaakt. Echter, aangezien tacrolimus werkzaam is door de suppressie van T-cellen die betrokken zijn bij de immuunbewaking, zou tacrolimus een effect kunnen hebben op het gedrag van hetzij premaligne, hetzij beginnend maligne huidlaesies. De werking van tacrolimus heet te berusten op de inhibitie van calcium-afhankelijke signaaltransductieroutes in T-cellen, waardoor de transcriptie en de synthese van IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 en andere cytokinen worden verhinderd. Aangezien tacrolimus een effectief immunosuppressivum is, dat werkt via de suppressie van T-lymfocyten in de huid, achtte het CHMP een effect van tacrolimus op de ontwikkeling of progressie van uiteenlopende huidlaesies niet uitgesloten.

Na bestudering van de beschikbare gegevens heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van Protopic als gunstig wordt beschouwd. In reactie op de bezorgdheid omtrent de veiligheid met betrekking tot gevallen van maligniteit heeft het CHMP geconcludeerd dat in de productinformatie waarschuwingen moeten worden opgenomen ten aanzien van de gevallen van maligniteiten en de noodzaak tot controle van met Protopic behandelde patiënten. Om de kans op misdiagnose te verkleinen en om er beter voor te zorgen dat het geneesmiddel juist wordt gebruikt, heeft het CHMP benadrukt dat in de productinformatie moet worden opgenomen dat de eerste diagnose en de eerste prescriptie dienen te worden uitgevoerd door artsen met ervaring in de behandeling van atopische dermatitis. Bovendien heeft het CHMP geconcludeerd dat Protopic niet

moet worden gebruikt bij volwassenen en kinderen met immunodeficiëntie, dat Protopic niet moet worden aangebracht op laesies die als mogelijk maligne of premaligne worden beschouwd en dat bij instelling van de therapie aanwezige lymfadenopathie moet worden onderzocht en in de gaten moet worden gehouden.

Ook heeft het CHMP zorgen geuit over de mate van gebruik van Protopic bij kinderen jonger dan 2 jaar (niet goedgekeurd), als het immuunsysteem nog in ontwikkeling is. Daarom heeft het CHMP verzocht dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de geëigende maatregelen treft om te zorgen dat Protopic niet wordt gebruikt voor deze leeftijdsgroep.

Daarnaast heeft het CHMP geconcludeerd dat nadere gegevens nodig zijn om meer helderheid te verschaffen omtrent de veiligheid van Protopic op de lange termijn met betrekking tot het verband tussen het middel en maligniteiten. Het CHMP heeft zijn goedkeuring gehecht aan het lopende registratieonderzoek dat wordt voorgelegd door de vergunninghouder – APPLES study (registratie voor pediatrisch gebruik). Op verzoek van het CHMP moet de vergunninghouder zes maandelijks updates voorleggen over de voortgang van de werving voor dit onderzoek. Het CHMP heeft eveneens geconcludeerd dat het risico van huidmaligniteiten moet worden vastgesteld middels patiënt-controle onderzoeken. Bovendien heeft het CHMP geconcludeerd dat de potentiële rol van tacrolimus bij de pathogenese van CTCL nader onderzocht moet worden middels mechanistische studies.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUTER

Overwegende dat

- het Comité de procedure uit hoofde van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 heeft gevolgd voor Protopic;
- het Comité heeft erkend dat bij met Protopic behandelde patiënten gevallen van maligniteiten (waaronder huidkanker en lymfoom) zijn gemeld, en heeft geconcludeerd, met het oog op de beschikbare gegevens (waaronder pre-klinische, klinische en epidemiologische gegevens), dat een potentieel verband met het gebruik van Protopic niet kan worden uitgesloten en dat daarom nadere gegevens nodig zijn ten behoeve van een aanvaardbaar veiligheidsprofiel op lange termijn;
- het Comité bijgevolg heeft geconcludeerd dat de volgende informatie moet worden opgenomen in de samenvatting van productkenmerken en de relevante secties van de bijsluiters van Protopic:
 - de behandeling met Protopic dient enkel te worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van atopische dermatitis;
 - de behandeling moet intermitterend zijn en niet continu;
 - een mededeling om te benadrukken dat tacrolimus niet dient te worden aangebracht op laesies die als potentieel maligne of premaligne worden beschouwd;
 - Protopic dient niet te worden gebruikt bij volwassenen en kinderen met immunodeficiëntie;
 - een waarschuwing dat iedere lymfadenopathie die voorafgaand aan de instelling van de therapie aanwezig is, moet worden onderzocht en in de gaten worden gehouden;

- een mededeling dat Protopic niet mag worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar;
- een mededeling over de in de post-marketing gemelde gevallen van maligniteiten,

heeft het CHMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen van Protopic, waarvoor de aangepaste samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter worden uiteengezet in respectievelijk de bijlagen I en IIIB.