

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI, PŘEDLOŽENÝCH EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ SOUHRN VĚDECKÉHO HODNOCENÍ

Protopy je dermatologikum obsahující inhibitor kalcineurinu takrolimus v koncentraci 0,1 % a 0,03 %. Protopy v koncentraci 0,1 % je určen k léčbě středně závažných až těžkých atopických dermatitid (AD) u dospělých, kteří nereagují adekvátně na konvenční léčbu anebo ji netolerují. Protopy v koncentraci 0,03 % je určen k léčbě středně závažných až těžkých AD u dospělých nebo dětí (ve věku 2 let a starších), které nereagovaly adekvátně na konvenční léčbu.

Dne 21. dubna 2005 Evropská komise vzhledem k možnému riziku malignity požádala výbor CHMP o stanovisko ve věci profilu prospěchu/rizika u přípravku Protopy. Na základě této žádosti výbor CHMP posoudil dostupné údaje týkající se otázky bezpečnosti, včetně zpráv z období po udělení registrace, údajů nepocházejících z klinických studií, a dále údajů z klinických zkoušek a epidemiologických studií.

Lymfom představuje známý a běžně uváděný nežádoucí účinek systémově podávaných přípravků s inhibitory kalcineurinu. Předpokládá se, že tento efekt je vyvolán imunosupresí, která je výsledkem celkové léčby touto látkou. Přesto že při topické aplikaci takrolimu je systémová expozice omezená, nemůže být imunosupresivní účinek na kůži vyloučen.

Během klinického vývoje přípravku a v rámci používání přípravku po jeho uvedení na trh byly ve spojitosti s přípravkem Protopy zaznamenány případy výskytu malignity (včetně rakoviny kůže, lymfomu kutánních T-buněk (cutaneous T-Cell lymphoma, CTCL), non-Hodgkinova lymfomu (NHL) a systémové malignity). Předložené údaje neprokázaly jednoznačnou spojitost s lymfomem nebo jinou malignitou. Avšak zvýšení počtu pacientů s CTCL se zdá být v porovnání s očekávanou hodnotou vyšší. Výbor CHMP připustil, že diagnostika těchto kožních malignit je nesnadná a mohou být podobné AD. Na základě posouzení dostupných údajů výbor CHMP usoudil, že ne všechny případy lze považovat za případy s předcházející maligní chorobou a v některých případech nelze spojitost s takrolimem vyloučit.

S ohledem na rakovinu kůže výbor CHMP dospěl k názoru, že léčba takrolimem pravděpodobně nebyla příčinou kožní malignity. Jestliže se však vezme v úvahu, že takrolim působí supresivně na T-buněky, které se účastní imunitních procesů, je možné, že takrolim by mohl ovlivnit chování kožních lézí, které mohou být buď pre-maligní anebo může jít o případy časně malignity. Mechanismus účinku je založen na inhibici kalcium dependentního signálu transdukční cesty T-buněk, čímž se zabrání transkripci a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a ostatních cytokinů. Vzhledem k tomu, že imunosupresivní účinek takrolimu způsobuje supresi T-lymfocytů v kůži, výbor CHMP došel k závěru, že vývoj nebo progresse různých kožních lézí nemůže být vyloučen.

Výbor CHMP na základě předložených údajů usoudil, že přípravek Protopy prokázal uspokojivý profil rizika/přínosu. Vzhledem k nutnosti zabývat se bezpečnostními otázkami ve vztahu k případům malignit výbor CHMP rozhodl, že by do informace o přípravku mělo být zahrnuto zvláštní upozornění poukazující na případy malignit a na potřebu sledování pacientů léčených přípravkem Protopy. Za účelem omezení pravděpodobnosti chybných diagnóz a k docílení větší jistoty, že léčivý přípravek bude použit řádným způsobem, výbor CHMP kladl důraz na to, aby v informaci o přípravku bylo uvedeno, že počáteční diagnózu a úvodní předepsání přípravku by měl vykonat lékař, který má s léčbou AD zkušenosti. Výbor CHMP dále dospěl k závěru, že přípravek Protopy by neměl být podáván imunokompromitovaným dospělým pacientům nebo dětem a neměl by být aplikován na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní anebo premaligní, a že lymfadenopatie přítomná před zahájením léčby by měla být vyšetřena a pod stálou kontrolou.

Výbor CHMP rovněž vyjádřil znepokojení, pokud jde o míru použití přípravku Protopy u dětí mladších než 2 roky (indikace není schválena), u kterých se imunitní systém stále ještě vyvíjí. Proto výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby přijal patřičná opatření a zajistil, aby se Protopy u této věkové skupiny nepoužíval.

Výbor CHMP dále usoudil, že je třeba získat další údaje, aby bylo možno lépe posoudit dlouhodobou bezpečnost přípravku Protopy vzhledem k jeho spojitosti s malignitami. Výbor CHMP potvrdil pokračující registrační studii předloženou držitelem rozhodnutí o registraci – APPLES study (pediatrická registrace). Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby každých šest měsíců předkládal aktualizace o stavu naboru pacientů do této studie. Výbor CHMP rovněž usoudil, že riziko kožních malignit by mohlo být stanoveno prostřednictvím case-control studií. Výbor CHMP dospěl k závěru, že by potenciální úloha takrolimu v patogenezi CTCL měla být dále zkoumána prostřednictvím mechanistických studií.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor postupoval s ohledem na článek 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro Protopy,
- výbor připustil, že u pacientů léčených přípravkem Protopy byly hlášeny případy malignity (včetně kožních nádorů a lymfomu). Se zřetelem na dostupné údaje (včetně preklinických, klinických a epidemiologických) výbor CHMP usoudil, že potenciální spojení s použitím přípravku Protopy nemůže být vyloučeno, a proto jsou potřebné další údaje nutné k zajištění přijatelného dlouhodobého bezpečnostního profilu.
- výbor následně dospěl k závěru, aby následující informace byly zahrnuty do Souhrnu údajů o přípravku a odpovídajícího oddílu příbalové informace k přípravku Protopy:
 - Léčba přípravkem Protopy by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy.
 - Léčba by měla být občasná, nikoliv nepřetržitá.
 - Prohlášení zdůrazňující skutečnost, že takrolim by neměl být aplikován na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní.
 - Protopy by neměl být používán u imunokompromitovaných dospělých nebo dětí.
 - Varování s poučením, že jakékoliv lymfadenopatie přítomné před zahájením léčby by měly být vyšetřeny a pod stálou kontrolou.
 - Pokyn, aby Protopy nebyl podáván dětem mladším 2 let.
 - Pokyn poukazující na případy malignit uváděné ve studiích z období po udělení registrace přípravku.

Výbor CHMP doporučil dodatek k podmínkám pro rozhodnutí o registraci pro přípravek Protopy se změnami uvedenými v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci, jak jsou uvedeny v přílohách I a IIIB.