

# WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTCE DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

## WNIOSKI NAUKOWE

### CAŁOŚCIOWE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ

Protopy jest dermatologicznym produktem leczniczym, który zawiera inhibitor kalcyneuryny – takrolimus w stężeniu 0,1% albo 0,03%. Protopy 0,1% jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry (*atopic dermatitis* – AD) u osób dorosłych, u których nie występuje wystarczająca odpowiedź lub występuje nietolerancja po zastosowaniu tradycyjnych metod leczenia, a Protopy 0,03% jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego AD u osób dorosłych lub dzieci (w wieku od 2 roku życia), u których nie zaobserwowano wystarczającej odpowiedzi na tradycyjne metody leczenia.

W dniu 21 kwietnia 2005 r., w związku z potencjalnym ryzykiem nowotworów złośliwych, Komisja Europejska zażądała od CHMP opinii na temat stosunku korzyści do ryzyka dla preparatu Protopy. W odpowiedzi na to żądanie CHMP ocenił dostępne dane dotyczące tej kwestii bezpieczeństwa, w tym także doniesienia otrzymane po dopuszczeniu produktu do obrotu, dane z badań przedklinicznych, badań klinicznych i badań epidemiologicznych.

Chłoniak jest stwierdzonym i wymienianym działaniem niepożądanym dotyczącym stosowanych układowo preparatów zawierających inhibitory kalcyneuryny. Uważa się, że działanie to jest związane z immunosupresją będącą wynikiem układowego leczenia z zastosowaniem produktu. Narażenie układowe można ograniczyć poprzez miejscowe zastosowanie takrolimusu, choć nie można wykluczyć miejscowego działania immunosupresyjnego na skórę.

W trakcie badań klinicznych oraz po dopuszczeniu produktu do obrotu pojawiały się doniesienia na temat przypadków nowotworów złośliwych (w tym raka skóry, skórny chłoniak z komórek T (CTCL), chłoniak nieziarniczny (NHL) oraz układowych nowotworów złośliwych) związanych ze stosowaniem preparatu Protopy. Przedstawione dane nie wykazały definitywnego związku z chłoniakiem ani żadnym innym nowotworem złośliwym. Wydaje się jednak, że wystąpił wzrost liczby pacjentów z CTCL powyżej poziomu, jakiego należałoby oczekiwać. CHMP zgodził się z tym, że rozpoznanie tych nowotworów złośliwych skóry jest trudne i mogą one przypominać AD. Jednak po dokonaniu oceny dostępnych danych CHMP uznał, że nie wszystkie przypadki można uznać za istniejącą wcześniej chorobę nowotworową, a w niektórych przypadkach nie można wykluczyć związku z takrolimusem.

W odniesieniu do nowotworów złośliwych skóry CHMP uznał, że mało prawdopodobne jest, aby leczenie takrolimusem stanowiło ich przyczynę. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że skuteczność takrolimusu wynika z blokowania przez niego limfocytów T, które stanowią element nadzoru immunologicznego, istnieje możliwość, że takrolimus może mieć wpływ na zachowanie zmian skórnych o charakterze przednowotworowym bądź zmian nowotworowych na wczesnym etapie zaawansowania. Podaje się, że mechanizm działania takrolimusu jest związany z hamowaniem zależnych od wapnia szlaków przewodzenia sygnałów w limfocytach T, co powoduje zablokowanie transkrypcji i syntezy IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin. Ze względu na fakt, że takrolimus jest skutecznym lekiem immunosupresyjnym, który działa poprzez hamowanie limfocytów T w skórze, CHMP wyraził opinię, iż nie można wykluczyć wpływu takrolimusu na rozwój lub progresję różnych zmian skórnych.

Po dokonaniu oceny dostępnych danych CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Protopy można uznać za korzystny. W odpowiedzi na obawy dotyczące bezpieczeństwa w związku z przypadkami nowotworów złośliwych, CHMP uznał, że w informacji o preparacie należy umieścić ostrzeżenia o przypadkach nowotworów złośliwych oraz informację o konieczności monitorowania pacjentów leczonych preparatem Protopy. W celu zredukowania prawdopodobieństwa błędnego

rozpoznania oraz w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania tego produktu leczniczego, CHMP podkreślił, że informacja o produkcie powinna odzwierciedlać, że wstępne rozpoznanie oraz pierwsze przepisanie leku powinny być dokonywane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu AD. Ponadto CHMP uznał, że preparat Protopy nie powinien być stosowany u osób dorosłych lub dzieci z zaburzeniami odporności, a także nie powinien być stosowany na zmiany, które mogą potencjalnie mieć charakter złośliwy lub przednowotworowy, jak również że w przypadku występowania powiększonych węzłów chłonnych w chwili rozpoczęcia leczenia pacjenta należy dokładnie zbadać i kontrolować.

CHMP wyraził także obawy dotyczące stopnia stosowania preparatu Protopy u dzieci poniżej wieku 2 roku życia (brak pozwolenia), gdy układ immunologiczny wciąż jeszcze się rozwija. Dlatego też CHMP zażądał, aby podmiot odpowiedzialny podjął odpowiednie działania mające na celu zapewnienie, że preparat Protopy nie będzie stosowany w tej grupie wiekowej.

Ponadto CHMP uznał, że konieczne są dodatkowe dane w celu dokładniejszego wyjaśnienia kwestii długookresowego bezpieczeństwa preparatu Protopy w odniesieniu do jego związku z nowotworami złośliwymi. CHMP zatwierdził trwające badanie rejestrowe przedstawione przez podmiot odpowiedzialny – badanie APPLES (rejestr pediatryczny). CHMP zażądał od podmiotu odpowiedzialnego przedstawiania uaktualnionych informacji na temat postępów rekrutacji do tego badania co 6 miesięcy. CHMP uznał także, że ryzyko nowotworów złośliwych skóry można ocenić za pomocą badań kliniczno-kontrolnych. CHMP uznał także, że potencjalna rola takrolimusu w patogenezie CTCL wymaga dalszej oceny w badaniach mechanistycznych.

## **PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTCE DLA PACJENTA**

**Zważywszy, że**

- Komitet przeprowadził procedurę zgodnie z art.20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dla preparatu Protopy.
- Komitet przyjął do wiadomości, że u pacjentów leczonych preparatem Protopy obserwowano przypadki nowotworów złośliwych (w tym raka skóry i chłoniaka). W świetle dostępnych danych (w tym danych z badań przedklinicznych, klinicznych i epidemiologicznych) CHMP uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego związku ze stosowaniem preparatu Protopy, w związku z czym konieczne są dodatkowe dane w celu stwierdzenia akceptowalnego profilu bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu preparatu.
- W wyniku tego Komitet uznał, że w Charakterystyce produktu leczniczego i Ulotce dla pacjenta dotyczących preparatu Protopy należy umieścić następujące informacje:
  - Leczenie preparatem Protopy powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.
  - Leczenie powinno mieć charakter przerywany, a nie ciągły.
  - Stwierdzenie mające na celu podkreślenie, że takrolimusu nie należy stosować na zmiany, które mogą potencjalnie mieć charakter nowotworowy lub przednowotworowy.
  - Preparatu Protopy nie należy stosować u osób dorosłych ani dzieci z zaburzeniami odporności.

- Ostrzeżenie dotyczące tego, że należy ocenić i obserwować powiększenie węzłów chłonnych występujące przed rozpoczęciem leczenia.
- Informacja, że preparatu Protopy nie należy stosować u osób dzieci w wieku poniżej 2 roku życia.
- Informacja o przypadkach nowotworów złośliwych zaobserwowanych podczas stosowania preparatu po jego dopuszczeniu do obrotu.

CHMP zalecił wprowadzenie poprawki do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Protopy, dla którego poprawiona Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione odpowiednio w Aneksach I i IIIB.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu