

21.1.2016, Version 3

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Psoriasis är en vanlig hudsjukdom där tjocka, röda och fjällande fläckar uppträder på huden, som kan ibland kliä. Dessa fläckar kallas plack och de finns oftast på knän, armbågar och rygg men de kan förekomma över hela kroppen.

Psoriasis kan börja i vilken ålder som helst och den är vanligare hos män än hos kvinnor. Dessutom drabbas vita oftare av psoriasis än andra. Ibland förs psoriasis vidare i familjen från generation till generation, och det har påvisats att flera miljöfaktorer, speciellt infektioner och läkemedel samt stress, är riskfaktorer för psoriasis.

För nuvarande finns det inget läkemedel som förbättrar psoriasis men det finns flera behandlingar som lindrar tecken och symtom på sjukdomen. Ett sätt för behandling av psoriasis är lokalbehandling med läkemedel som appliceras direkt på huden.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Inom EU säljer LEO Pharma två typer av läkemedel för lokalbehandling av psoriasis hos vuxna: Daivonex[®] och Daivobet[®]. Produkternas ingredienser som har effekt på psoriasis kallas "aktiva substanser".

Daivonex[®] innehåller en aktiv substans, kalcipotriol. Kalcipotriol är en typ av vitamin D som minskar fjällning och tjocklek av psoriasisplack. Det finns tre Daivonex[®]-produkter på marknaden: Daivonex[®]-kräm (på marknaden sedan 1990), Daivonex[®]-salva (på marknaden sedan 1993) och Daivonex[®]-lösning för hårbotten (på marknaden sedan 1994).

Daivobet[®] innehåller två aktiva substanser, kalcipotriol och betametasondipropionat (härefter "BMP"). BMP är en steroid som minskar inflammation så att plack och klåda försvinner gradvis. Det finns två Daivobet[®]-produkter på marknaden: Daivobet[®]-salva (på marknaden sedan 2001) och Daivobet[®]-gel (på marknaden sedan 2008).

LEO Pharma har nyligen utvecklat en ny produkt för lokalbehandling av psoriasis, Enstilar[®]. Enstilar[®] innehåller samma aktiva substanser (kalcipotriol och BDP) som de produkter som finns på marknaden, Daivobet[®]-gel och Daivobet[®]-salva. För nuvarande finns Enstilar[®] inte till salu inom EU, men nästan 900 människor har redan använt den vid kliniska prövningar.

Daivobet[®]-salva

Daivobet[®]-salva är godkänt för behandling en gång om dagen av psoriasis som förekommer på kroppen. Godkännanden för försäljning baserade sig på åtta prövningar som testade produktens nytta (effekt) och säkerhet. De tre viktigaste prövningarna omfattade sammanlagt 3 471 patienter med psoriasis på kroppen. Patienterna använde Daivobet[®] eller en annan produkt (för jämförelse) en eller två gånger om dagen under fyra veckor. I dessa tre prövningar utvärderades effekten av läkare som fastställde om

psoriasis hade förbättrats (svårighetsgrad och omfattning) och om patienternas symtom hade försvunnit eller blivit mycket lindriga under fyra veckors behandling. I detta fall hade patienterna "svarat" på behandlingen. Resultaten visade att patienterna som hade använt Daivobet[®]-salva under fyra veckor svarade på behandlingen oftare än patienterna som behandlades med de andra testade produkterna, och således var Daivobet[®]-salva det mest effektiva behandlingsalternativet när produkten appliceras en eller två gånger om dagen.

Daivobet[®]-salva är godkänt för upprepad behandling av psoriasis som förekommer på kroppen, vilket betyder att den rekommenderade behandlingsperioden är 4 veckor, men behandlingen kan vid behov fortsättas eller påbörjas på nytt efter läkarundersökning och under regelbunden övervakning av läkare. Godkännandet för försäljning baserade sig på åtta prövningar som testade produktens nytta (effekt) och säkerhet. De två viktigaste prövningarna omfattade sammanlagt 1 135 patienter med psoriasis på kroppen. Patienterna använde Daivobet[®]-salva eller en annan produkt (för jämförelse) en gång om dagen under fyra veckor eller längre. Effekten utvärderades på samma sätt som i prövningarna på Daivobet[®]-salva som beskrivs ovan. Resultaten visade att Daivobet[®]-salva var det bästa behandlingsalternativet oberoende av behandlingsperiodens längd.

Daivobet[®]-gel

Daivobet[®]-gel is är godkänt för behandling av psoriasis som förekommer i hårbotten och på kroppen. Godkännanden för försäljning baserade sig på 16 prövningar som testade produktens nytta (effekt) och säkerhet. De tre viktigaste prövningarna omfattade sammanlagt 3 286 patienter med psoriasis i hårbotten (2 prövningar) eller på kroppen (1 prövning). Patienterna använde Daivobet[®]-gel eller en annan produkt (för jämförelse) under åtta veckor. Effekten utvärderades på samma sätt som i prövningarna på Daivobet[®]-salva som beskrivs ovan.

De två viktigaste prövningarna med avseende på godkännandet omfattade 2 922 patienter med psoriasis i hårbotten. Patienterna använde Daivobet[®]-gel eller en referensprodukt en gång om dagen under åtta veckor. Resultaten visade att patienterna som hade använt Daivobet[®]-gel i hårbotten en gång om dagen under åtta veckor svarade på behandlingen oftare än patienterna som behandlades med andra testade produkter, och tillfredsställande resultat nåddes redan efter fyra veckors användning.

Den viktigaste prövningen med avseende på godkännandet gällde Daivobet[®]-gel för behandling av psoriasis i hårbotten en gång om dagen och omfattade 364 patienter som använde Daivobet[®]-gel eller en referensprodukt en gång om dagen under åtta veckor. Resultaten visade att Daivobet[®]-gel var det bästa behandlingsalternativet både efter fyra och åtta veckors behandling, men bättre effekt observerades efter åtta veckor i jämförelse med fyra veckor.

Produkt under utveckling - Enstilar[®]

Enstilar[®] är en ny produkt som LEO Pharma har utvecklat för lokalbehandling av psoriasis hos vuxna. Enstilar[®] innehåller samma aktiva substanser (kalcipotriol och BDP) som ovannämnda Daivobet[®]-gel och Daivobet[®]-salva som redan finns på marknaden, men Enstilar[®] är ett kutant skum. Det förväntas att Enstilar[®] är ett mer omtyckt alternativ för användare än Daivobet[®] produkterna, eftersom den borde vara en effektivare och mer användarvänlig produkt.

Hittills har effekten och säkerheten av Enstilar[®] testats i sju prövningar. Enstilar[®] godkännande för försäljning ska huvudsakligen basera sig på tre kliniska prövningar som omfattade sammanlagt 1 104 patienter med *psoriasis vulgaris* som förekom på kroppen. Patienterna använde Enstilar[®] eller en annan produkt (för jämförelse) en gång om dagen under fyra veckor. Effekten utvärderades på samma sätt som i prövningarna på Daivobet[®] som beskrivs ovan. Resultaten visade att fyra veckors behandling med Enstilar[®] en gång om dagen är det bästa behandlingsalternativet.

Daivonex[®]

Daivonex[®]-kräm och Daivonex[®]-salva är godkända för behandling av psoriasis som förekommer på

kroppen hos vuxna och över 6-åriga barn en eller två gånger om dagen. Daivonex[®]-lösning för hårbotten är godkänt för behandling två gånger om dagen av psoriasis som förekommer i hårbotten hos vuxna. Det har visat sig att Daivonex[®]-produkter är säkra och effektiva läkemedel för behandling av psoriasis som förekommer på kroppen och i hårbotten såväl hos vuxna som över 6-åriga barn (Daivonex[®]-kräm och Daivonex[®]-salva). Daivonex[®]-produkterna har varit på marknaden i hela världen sedan 1990-talet och de används fortfarande i stor utsträckning för lokalbehandling av psoriasis. Den omfattande erfarenheten efter godkännandet för försäljning och kunskapen som samlats i de kliniska prövningarna på Daivonex[®]-produkterna har visat att Daivonex[®] är en säker och effektiv behandling mot psoriasis.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Daivobet[®] och Enstilar[®]

Prövningarna på Daivobet[®]-produkter och Enstilar[®] som lämnades till myndigheter för ansökan om godkännandet för försäljning omfattade både män och kvinnor oberoende av etniskt ursprung. Utöver de vetenskapliga uppgifterna finns det rikligt med erfarenhet och kunskap om Daivobets[®] fördelar, eftersom produkterna har varit på marknaden i flera år. I nuläget finns det inga viktiga okända faktorer, som förbinds med behandlingens nytta i målgruppen.

Daivonex[®]

Daivonex[®] har varit på marknaden över 23 år och därför finns det gott om erfarenhet av dess användning i "det verkliga livet". Effekten och säkerheten av Daivonex[®] har även undersökts i prövningar och följaktligen finns det omfattande information om produkten. Tack vare denna omfattande erfarenhet finns det i nuläget inga viktiga okända faktorer som förbinds med behandlingens nytta i målgruppen.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Förtunning av huden (hudatrofi)	Daivobet [®] / Enstilar [®] kan orsaka förtunning av huden vid långvarig användning, eftersom produkten innehåller steroider.	Undvik långvarig användning av produkten på samma område.
Binjureinsufficiens (nedsatt HPA-axelfunktion)	Extremt långvarig användning av Daivobet [®] / Enstilar [®] kan orsaka binjureinsufficiens (binjurar finns nära njurar och de producerar hormoner).	Undvik långvarig användning av doser som är större än de som rekommenderas i bipacksedeln.
Förvärring av psoriasis efter avslutad behandling (rebound-effekt)	Psoriasis kan förvärras när behandling med Daivobet [®] / Enstilar [®] avslutas.	Undvik långvarig användning av produkten på samma område.
Hudinfektioner	Daivobet [®] / Enstilar [®] kan öka risken för hudinfektioner på de behandlade områdena, eftersom immunsystemet som kämpar mot infektioner kan fungera sämre.	Undvik användning av produkten på hudområden med infektion orsakats av virus, svamp, bakterie eller parasiter.
För hög kalciumhalt i blodet (hyperkalcemi)	Överdriven användning av Daivobet [®] / Enstilar [®] / Daivonex [®] -produkter kan orsaka problem med blodets kalciumhalt	Undvik användning av doser som är större än de som rekommenderas i bipacksedeln.

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	som vanligtvis förbättras när behandlingen avbryts.	

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Eventuell ökning av hudcancer orsakad av UV-strålning	Djurstudier på möss har visat att kalcipotriol kan öka utveckling av hudtumörer orsakad av UV-strålning. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. Det räknas som en viktig eventuell risk, eftersom observationen har endast gjorts i djurstudier.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Säkerhet och effekt hos barn under 12 år	Det kliniska utvecklingsprogrammet för Daivobet [®] omfattar inte barn under 12 år. Därför saknas information om Daivobets [®] säkerhet och effekt hos under 12-åriga.
Säkerhet och effekt hos barn under 18 år	Det kliniska utvecklingsprogrammet för Enstilar [®] inom EU omfattar inte barn under 18 år. Därför saknas information om Enstilar [®] säkerhet och effekt hos under 18-åriga.
Säkerhet och effekt hos patienter med mycket dålig njurfunktion (svår njursvikt) eller svårt nedsatt leverfunktion	Det kliniska utvecklingsprogrammet för Daivobet [®] / Enstilar [®] -produkterna omfattar inte patienter med svår njursvikt eller svårt nedsatt leverfunktion. Därför saknas information om Daivobets [®] / Enstilar [®] säkerhet och effekt hos patienter med svår njursvikt eller svårt nedsatt leverfunktion.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Daivobet[®], Enstilar[®] och Daivonex[®] kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutresultat
NIS- DAIVOBETOIN- 1163 Studie efter marknadsföring i Japan	Utvärdering av säkerhet och effekt av Dovobet [®] -salva vid långvarig användning som lämpar sig för sitt användningsändamål efter marknadsföring.	Ett viktigt forskningsämne är den viktiga kända risken för hyperkalcemi.	Pågående	Interimsresultat planerat för september 2017. Slutresultat planerat för september 2010.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

NIS-DAIVOBETOIN-1163 är ett villkor för godkännandet av försäljning, då denna studie som görs efter marknadsföring är ett lokalt japanskt villkor som utgör en del av Dovobets[®] ansökan för ett nytt läkemedel i Japan.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
Daivobet®-gel Version 2.0	24 oktober 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Nedsatt HPA-axelfunktion - Hyperkalcemi - Hudatrofi 	Dessa säkerhetsfrågor fanns i den första versionen av riskhanteringsplanen.
Xamiol®-gel Version 2.0	8 december 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Nedsatt HPA-axelfunktion - Hyperkalcemi - Hudatrofi 	Dessa säkerhetsfrågor fanns i den första versionen av riskhanteringsplanen.
Kalcipotriol + BDP och kalcipotriol innehållande produkter Version 1.0	12 september 2012	<p>Det sammanställdes en riskhanteringsplan som omfattar alla produkter som innehåller kalcipotriol + BDP och kalcipotriol</p> <p>"Eventuell ökning av hudcancer orsakats av UV-strålning" (för produkter som innehåller kalcipotriol) tillades som en viktig eventuell risk.</p>	Den eventuella risken tillades på grund av prekliniska information.
Kalcipotriol + BDP och kalcipotriol innehållande produkter Version 2.0	januari 2015	Ett nytt templat. Andra risker har inte identifierats eller tillagts i riskhanteringsplanen.	
Kalcipotriol + BDP och kalcipotriol innehållande produkter Version 3.0	januari 2016	<p>Rebound-effekt och sekundär hudinfektion tillades som viktiga kända risker för produkter som innehåller BDP.</p> <p>Säkerhet och effekt hos barn under 12 år tillades som information som saknas för gel och salva som innehåller BDP.</p> <p>Säkerhet och effekt hos barn under 18 år tillades som information som saknas för skum som innehåller BDP.</p> <p>Säkerhet och effekt hos patienter med svår njursvikt eller svårt nedsatt leverfunktion tillades som återstående information för produkter som innehåller kalcipotriol + BDP.</p>	Myndighetens villkor för godkännandet av Enstilarin® inom EU.