

Приложение I

Научни заключения

Научни заключения

Възможността Picato да предизвика кожни тумори е взета предвид по време на оценката на заявлението за първоначално разрешаване за употреба. През 2017 година информацията за продукта Picato е обновена, за да отрази прекалено големия брой случаи на кожни тумори (кератоакантома (КА)) при употреба на ingenol mebutate (ингенол мебутат) 0,06 % спрямо плацебо.

Освен това при няколко проучвания между ингенол мебутат или свързания с него естер ингенол дизоксат и компаратор или плацебо рамена се забелязва дисбаланс в честотата на туморни образувания в третираната област, касаещи редица типове кожни тумори, включително базалноклетъчен карцином (BCC), болест на Боуен и сквамозноклетъчен карцином (SCC). Няколко обяснения бяха предложени за тези дисбаланси, но не бяха направени категорични заключения. Въпреки това, с оглед на вероятната възможност ингеноловите естери да стимулират туморообразуването при някои пациенти, се наложи да бъде извършено рандомизирано контролирано изпитване (RCT) и неинтервенционално проучване за оценка на безопасността, за да се характеризира този риск и да се гарантира дългосрочната му безопасност. След това бяха изразени опасения относно провеждането и финализирането на такова RCT в разумни срокове.

Предвид горепосоченото безпокойство относно потенциалния риск от нов кожен тумор в третираната област и затрудненията при генериране на подходящи данни за справяне с несигурността относно този риск PRAC счита, че трябва да се извърши преглед на всички налични данни, включително от текущи проучвания, както и във връзка с неговото въздействие върху съотношението полза/риск на Picato в разрешеното показание.

Поради това на 3 септември 2019 г. ЕК започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 въз основа на данните за лекарствена безопасност и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Picato (ингенол мебутат) и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба (ПУ) трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени. В допълнение, ЕК поиска от Агенцията да предостави становище дали са необходими временни мерки за защита на общественото здраве.

Сегашната препоръка се отнася само за временни мерки, препоръчани от PRAC, относно ингенол мебутат на базата на данните, достъпни в тогавашния момент. Тези временни мерки не засягат резултатите от текущия преглед съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Picato (ингенол мебутат) е разрешен в ЕС по централизираната процедура от ноември 2012 г. за кожно третиране на нехиперкератотична, нехипертрофична актинична кератоза при възрастни. Picato 150 микрограма/грам гел е предназначен за приложение върху лицето и скалпа, докато Picato 500 микрограма/грам гел е предназначен за приложение върху тялото и крайниците. Възможността Picato да индуцира кожни тумори е взета под внимание по време на оценката на заявлението за първоначално разрешаване за употреба и провеждането на изпитване за изследване на дългосрочния риск от SCC в сравнение с имиквимод (LP0041-63) беше възложено в рамките на ПУ.

PRAC взе предвид крайните данни за безопасност от това проучване, както и кумулативен преглед на всички случаи на кожни тумори в клинични изпитвания с ингенол мебутат и данните за кожни тумори от рандомизирани клинични изпитвания с ингенол дизоксат и от доклади от проучвания след пускане на пазара. PRAC също взе предвид неклиничните данни за механизмите, чрез които Picato може да доведе до ускорен растеж или повишена честота на туморите. В

допълнение, данните за ефикасност от наскоро публикувано проучване бяха разгледани в контекста на известната ефикасност на Picato (Jansen, 2019).

Значимата статистическа разлика в появата на кожни злокачествени заболявания между ингенол мекбутат и активен продукт за сравнение (имиквимод), наблюдавана при междинните резултати от проучването LP0041-63, се потвърждава от крайните резултати (21 срещу 6 случаи на рак) и това буди сериозно притеснение. Въпреки че ПРУ предполага, че това може да се обясни с присъща ефикасност на имиквимод, друга възможност е, че Picato не успява да предотврати злокачествените заболявания или защото стимулира злокачествените кожни заболявания, или защото въпреки умереното си действие при актинична кератоза, това не води до очакваната цел за предотвратяване на развитието на злокачествени кожни заболявания. Въпреки че се наблюдава също и разлика между диклофенак и имиквимод в проучването LEIDA (Gollnick, 2019), разликата е по-ограничена и времето до проява е по-малко показателно, тъй като разликата между двете рамена се появява на по-късен етап, в допълнение на което двете проучвания не могат да бъдат сравнявани директно.

При обединен анализ на 14-месечни изпитвания се установява статистически значима разлика в появата на кожни тумори между ингенол дизоксат и вехикул с разлика в риска от 4,9 % (95 % CI: 2,5 %, 7,3 %). Това се дължи на BBC, болестта на Боуен и SCC. Ингенол дизоксат е тясно свързан с ингенол мекбутат и неговият профил на безопасност се счита за подходящ, за да характеризира този на Picato. ПРУ приема, че резултатите могат да бъдат обръквачи вследствие на тенденцията да се извършва биопсия на лезии, които рецидивират при пациентите, лекувани с ингенол дизоксат, тъй като тези лезии се възприемат като „резистентни на лечение“, което рутинно изисква биопсия. Тази хипотеза не може да бъде изключена, но стимулирането на туморния растеж от ингенол дизоксат също може да обясни наблюдавания дисбаланс.

При последващите 8-седмични контролирани с вехикул клинични изпитвания с ингенол мекбутат не се установи значима разлика в появата на кожни тумори. Въпреки това при обединен анализ от три клинични изпитвания се установява статистически значима разлика, когато се вземе предвид по-голяма третирана област, като това се дължи на развитието на КА при пациенти с тежко увреждане от слънцето, наблюдавано в проучването LP0105-1020. В дългосрочни, контролирани с вехикул клинични изпитвания не се наблюдава съществена разлика в появата на кожни злокачествени заболявания, независимо от продължителността на проследяването или повърхността на третираната област. Като се вземе предвид, че раковите кожни заболявания остават сравнително редки събития, които могат да бъдат трудни за наблюдение, в този контекст се очаква клирънсът на АК лезиите, известни като предракови, от ингенол мекбутат, да намали появата на рак на кожата, в сравнение с рамото на вехикула. Липсата на такъв ефект може също да навежда на мисълта, че ингенол мекбутат лекува някои предракови АК лезии, но също така предизвиква кожни тумори, освен ако не влияят гореспоменатите отклонения в детекцията.

Мерките за надзор след пускането на пазара продължават да отчитат все по-голям брой ракови заболявания на кожата, особено SCC. Съобщени са общо 84 случая на кожен рак. По-голямата част от съобщените кожни злокачествени заболявания са наблюдавани в продължение на по-малко от 4 месеца след лечението с Picato, особено за SCC. Експозицията на пациентите не е оценена и като се имат предвид приблизително 2,8 милиона курса на лечение, това не изглежда по-голямо от известните фонови проценти на тези състояния.

Въпреки че понастоящем не може да бъде идентифициран ясен механизъм за туморно-стимулиращия ефект на ингенол мекбутат, не може да бъде изключена протеин киназа С (PKC) /регулацията, целяща понижена експресия на PKC.

В този контекст също така се отбелязва, че наскоро публикувано проучване предоставя допълнителни доказателства за нивото на ефикасност на Picato на 3 месеца (67,3 % клирънс) и

12 месеца (42,9 % клирънс). Наблюдава се висока честота на рецидиви. PRAC отбелязва, че в това проучване ефикасността на Picato е по-ниска от тази на 3 алтернативни лечения (фотодинамична терапия (MAL-PDT), имиквимод и флуороурацил). Авторите отбелязват, че не се съобщават неочаквани токсични събития. Макар да се потвърждава, че проучването вероятно не е проведено с цел да оцени злокачествеността, въз основа на случаите, съобщени в клиничните изпитвания, в които са наблюдавани злокачествени заболявания с ингенол, може да са били очаквани случаи на злокачествено заболяване. В допълнение към фотодинамичната терапия, имиквимод, флуороурацил и диклофенак, PRAC отбелязва, че в случай на криотерапия на изолирани лезии, кюретажът и хирургичната ексцизия представляват ефективни алтернативи на ингенол мебутат.

Като цяло е наличен подробен анализ на 14-те спонсорирани от ПРУ клинични изпитвания, но остават редица несигурности по отношение на ефекта от евентуални отклонения в детекцията, ефекта на размаскиране, ефекта от активността на имиквимод върху резултата от LP0041-63, времето на задържане в човешката кожа и механизма на туморно-стимулиращия ефект на ингенол.

PRAC отбелязва, че на 9 януари 2020 г. ПРУ на Picato е изпратил искане до Европейската комисия за оттегляне на неговото разрешение за употреба. ПРУ заявява, че това искане се основава на търговски причини.

Взимайки под внимание нарастващото притеснение по отношение на възможния риск от кожен тумор в третираната област свързан с Picato, включително крайните резултати от проучване LP0041-63 и отбелязвайки скорошното публикуване на резултатите, които допълнително подкрепят твърдението, че ефикасността на Picato не се поддържа във времето, PRAC препоръчва като предпазна мярка временно спиране на разрешението за употреба, докато продължава разглеждането.

Основания за временната препоръка на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разглежда процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 вследствие на данните за проследяване на лекарствената безопасност, и по-конкретно относно необходимостта от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Picato (ингенол мебутат) и като се вземат предвид основанията, посочени в член 116 от Директива 2001/83/ЕО.
- PRAC прегледа информацията, с която понастоящем Комитетът разполага, от клинични изпитвания, доклади от проучвания след пускане на пазара и неклинични проучвания относно риска от кожен тумор в третираната област при пациенти, лекувани с Picato (ингенол мебутат). PRAC взе под внимание и искането на ПРУ за оттегляне на разрешението за употреба.
- PRAC счита за обезпокояващи доказателствата за кожни злокачествени заболявания от всички налични данни относно ингенол мебутат, включително статистически значимия дисбаланс в злокачествените кожни заболявания с ингенол мебутат спрямо имиквимод, наблюдаван в междинните резултати от изпитване LP0041-63 и потвърден във финалните резултати от проучването.
- PRAC взе предвид останалите несигурности по отношение на механизма, чрез който е възможно ингенол да стимулира туморогенезата.
- PRAC отбелязва, че резултатите от скорошното проучване продължават да подкрепят твърдението, че ефикасността на Picato не се поддържа с течение на времето.

- Следователно, предвид нарастващите опасения относно сериозния риск от кожен тумор, който е възможно да е свързан с Picato, PRAC препоръчва като предпазна мярка, докато прегледът продължава, пациентите да не бъдат лекувани с Picato.

Вследствие от това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Picato (ингенол мебутат) е неблагоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО Комитетът препоръчва да се преустанови временно разрешението за употреба на Picato (ингенол мебутат).