

Příloha I

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Během vyhodnocování výchozí žádosti o registraci byl zvažován potenciál přípravku Picato vyvolat kožní nádory. V roce 2017 byly informace o přípravku Picato aktualizovány, aby odrážely zvýšený výskyt kožních nádorů (keratoakantom) u ingenol-mebutátu 0,06 % ve srovnání s placebem.

Dále byla v několika studiích zaznamenána nerovnováha incidence nádorů v léčené oblasti u řady typů kožních nádorů, včetně bazocelulárního karcinomu, Bowenovy choroby a spinocelulárního karcinomu u ingenol-mebutátu nebo souvisejícího esteru ingenol-disoxátu a ramene s komparátorem nebo placebem. Pro tyto nerovnováhy bylo navrženo několik vysvětlení, přičemž nebylo možné vyvodit žádné jednoznačné závěry. S ohledem na odůvodněnou možnost, že u některých pacientů mohou být ingenolové estery pronádorové, bylo za účelem charakterizace tohoto rizika a opětovného ujištění o dlouhodobé bezpečnosti uloženo randomizované kontrolované hodnocení a neintervenní studie bezpečnosti. Poté byly vzneseny obavy, co se týče vedení a dokončení takového randomizovaného kontrolovaného hodnocení v přiměřeném časovém rámci.

S ohledem na výše uvedené obavy týkající se možného rizika vzniku nového kožního nádoru v léčené oblasti a na obtížnost získání příslušných údajů k řešení nejistoty ohledně tohoto rizika se Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) domníval, že by měl být proveden přezkum všech dostupných údajů, včetně těch z probíhajících studií, a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Picato v povolené indikaci.

Dne 3. září 2019 zahájila Evropská komise na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor PRAC o posouzení vlivu výše uvedených skutečností na poměr přínosů a rizik přípravku Picato (ingenol-mebutát) a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena. Evropská komise kromě toho požádala agenturu o předložení stanoviska, zda je nutné přijmout prozatímní opatření k ochraně veřejného zdraví.

Aktuální doporučení se týká pouze prozatímních opatření doporučených výborem PRAC pro ingenol-mebutát na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici. Tato prozatímní opatření nemají vliv na výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Picato (ingenol-mebutát) byl v EU povolen centralizovaným postupem v listopadu 2012 k topické léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické solární (aktinické) keratózy u dospělých. Gel Picato 150 mikrogramů/g se používá na obličej a vlasovou pokožku, zatímco gel Picato 500 mikrogramů/g se používá na trup a končetiny. Během vyhodnocování výchozí žádosti o registraci byl zvažován potenciál přípravku Picato vyvolat kožní nádory a žadateli o registraci bylo uloženo provedení studie k vyšetření dlouhodobého rizika vzniku spinocelulárního karcinomu ve srovnání s imikvimodem (LP0041-63).

Výbor PRAC zvážil konečné bezpečnostní údaje této studie a také kumulativní přehled všech případů kožních nádorů v klinických hodnoceních s ingenol-mebutátem a údaje o kožních nádorech z randomizovaných klinických hodnocení s ingenol-disoxátem a ze zpráv po uvedení přípravku na trh. Výbor PRAC také zvažoval neklinické údaje o mechanismech, kterými by přípravek Picato mohl vést k prudce zrychlenému růstu nádorů nebo ke zvýšení jejich incidence. Kromě toho byly údaje o účinnosti z nedávno zveřejněné studie posuzovány v souvislosti se známou účinností přípravku Picato (Jansen, 2019).

Významný statistický rozdíl ve výskytu malignity kůže mezi ingenol-mebutátem a aktivním komparátorem (imikvimod) pozorovaný v průběžných výsledcích studie LP0041-63 je v konečných výsledcích potvrzen (21 nádorů versus 6), což vyvolává velké obavy. Zatímco držitel rozhodnutí o registraci navrhuje, že by to mohlo být vysvětleno vlastní účinností imikvimodu, alternativní možnosti

je, že přípravek Picato nedokáže předejít malignitám buď proto, že sám podporuje malignity kůže, nebo proto, že navzdory svému mírnému působení na aktinickou keratózu nevede k očekávanému cíli, kterým je zabránit rozvoji kožních malignit. Zatímco ve studii LEIDA byl také pozorován rozdíl mezi diklofenakem a imikvimodem (Gollnick, 2019), rozdíl byl omezenější a doba do nástupu méně sugestivní, protože rozdíl mezi oběma rameny se objevil v pozdějším stádiu, navíc obě studie nelze přímo srovnávat.

V souhrnné analýze 14měsíčních studií byl patrný významný statistický rozdíl ve výskytu kožních nádorů mezi ingenol-disoxátem a vehikulem, s rozdílem rizik 4,9 % (95% CI: 2,5 %, 7,3 %). Je to ovlivněno bazocelulárním karcinomem, Bowenovou chorobou a spinocelulárním karcinomem. Ingenol-disoxát úzce souvisí s ingenol-mebutátem a jeho bezpečnostní profil se považuje za relevantní pro charakterizaci profilu přípravku Picato. Držitel rozhodnutí o registraci předpokládal, že výsledky mohou být zkresleny tendencí k biopsiím lézí, které se opakovaně objevují u subjektů léčených ingenol-disoxátem, protože tyto léze jsou vnímány jako „rezistentní k léčbě“, což běžně vyžaduje biopsii. Tuto hypotézu nelze vyloučit, avšak stimulace nádorového růstu ingenol-disoxátem může být rovněž vysvětlením pozorované nerovnováhy.

V osmitýdenních vehikulem kontrolovaných klinických hodnoceních následného sledování s ingenol-mebutátem nebyl žádný významný rozdíl ve výskytu kožních nádorů. Při zvážení větší léčebné oblasti však existuje významný statistický rozdíl v souhrnné analýze tří klinických hodnocení zaměřených na rozvoj keratoakantomu u pacientů se závažným poškozením kůže slunečním zářením, pozorovaný ve studii LP0105-1020. V dlouhodobých klinických hodnoceních kontrolovaných vehikulem nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve výskytu kožní malignity, bez ohledu na délku doby sledování nebo plochu léčené oblasti. S vědomím toho, že kožní nádory zůstávají relativně vzácnými příhodami, které by v této souvislosti mohly být obtížně pozorovatelné, lze očekávat, že clearance lézí keratoakantomu (známých jako prekanceróza) ingenol-mebutátem sníží výskyt kožních nádorů ve srovnání s ramenem s vehikulem. Nepřítomnost takového účinku by také mohla naznačovat, že ingenol-mebutát léčí některé prekancerózní léze keratoakantomu, ale podporuje rovněž některé kožní nádory, pokud by nezasáhlo výše uvedené detekční zkreslení.

Dozor po uvedení přípravku na trh neustále hlásil rostoucí počet nádorů kůže, zejména spinocelulárního karcinomu. Souhrnně je hlášeno 84 nádorů kůže. Většina hlášených kožních malignit byla pozorována dříve než 4 měsíce po léčbě přípravkem Picato, zejména v případě spinocelulárního karcinomu. Přestože expozice pacientů nebyla odhadnuta, vzhledem k odhadovaným 2,8 milionům provedených léčebných cyklů se nezdá, že by výsledek předčil hodnoty známé obvyklé četnosti těchto onemocnění.

I když v současnosti nebylo možné identifikovat žádný zjevný mechanismus nádorového účinku ingenol-mebutátu, nelze vyloučit expresi proteinkinázy C (PKC) / down-regulaci PKC.

V této souvislosti je také třeba poznamenat, že nedávno zveřejněná studie poskytuje další důkazy o míře účinnosti přípravku Picato po 3 měsících (clearance 67,3 %) a po 12 měsících (clearance 42,9 %). Je pozorována vysoká míra opakování. Výbor PRAC poznamenal, že je v této studii účinnost přípravku Picato nižší než účinnost tří alternativních léčeb (fotodynamická terapie (MAL-PDT), imikvimod a fluorouracil). Autoři poznamenali, že nebyly hlášeny žádné neočekávané toxické příhody. Ačkoliv se připouští, že studie pravděpodobně nebyla schopna vyhodnotit malignitu, na základě incidencí hlášených v klinických studiích, ve kterých byly u ingenolu malignity pozorovány, lze případy malignity očekávat. Kromě fotodynamické terapie, imikvimodu, fluorouracilu a diklofenaku, výbor PRAC poznamenal, že v případě izolovaných lézí představují kryoterapie, kyretáž a excizní chirurgie účinné alternativní možnosti k ingenol-mebutátu.

Celkem byla k dispozici podrobná analýza pro 14 z klinických hodnocení sponzorovaných držitelem rozhodnutí o registraci a přetrvává řada nejasností ohledně vlivu možného zkreslení detekce, vlivu

odmaskování, vlivu aktivity imikvimodu na výsledek studie LP0041-63, retenční čas v lidské kůži a mechanismus pronádorového účinku ingenolu.

Výbor PRAC poznamenal, že držitel rozhodnutí o registraci přípravku Picato dne 9. ledna 2020 zaslal Evropské komisi žádost o odnětí registrace. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že tato žádost je založena na komerčních důvodech.

Vzhledem k rostoucím obavám ohledně možného rizika vzniku kožního nádoru v léčené oblasti v souvislosti s přípravkem Picato, včetně konečných výsledků studie LP0041-63 a s ohledem na nedávné zveřejnění výsledků, které dále dokládají, že účinnost přípravku Picato není v průběhu času zachována, výbor PRAC jako preventivní opatření doporučuje prozatímní pozastavení registrace, zatímco pokračuje přezkum.

Zdůvodnění prozatímního doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů, zejména pokud jde o potřebu prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Picato (ingenol-mebutát), přičemž přihlédl k důvodům stanoveným v článku 116 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor PRAC přezkoumal informace, které má v současnosti k dispozici, a to z klinických hodnocení, ze zpráv po uvedení přípravku na trh a z neklinických studií o riziku kožního nádoru v léčené oblasti u pacientů léčených přípravkem Picato (ingenol-mebutát). Výbor PRAC vzal na vědomí rovněž žádost držitele rozhodnutí o registraci o stažení rozhodnutí o registraci.
- Výbor PRAC považoval za znepokojivé důkazy o kožních malignitách ze všech dostupných údajů o ingenol-mebutátu, včetně statisticky významné nerovnováhy malignit kůže u ingenol-mebutátu ve srovnání s imikvimodem, pozorované v průběžných výsledcích studie LP0041-63 a potvrzené konečnými výsledky studie.
- Výbor PRAC vzal v úvahu přetrvávající nejasnosti ohledně mechanismu pronádorového účinku ingenolu.
- Výbor PRAC poznamenal, že nedávné výsledky studií dále potvrzují, že účinnost přípravku Picato není v průběhu času zachována.
- Vzhledem k rostoucím obavám z významného rizika vzniku kožního nádoru v pravděpodobné spojitosti s přípravkem Picato výbor PRAC v rámci preventivního opatření prozatímně doporučuje, aby pacienti nadále nebyli léčeni přípravkem Picato, zatímco pokračuje přezkum.

Výbor proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Picato (ingenol-mebutát) není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje prozatímní pozastavení registrace přípravku Picato (ingenol-mebutát).