

Příloha
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Už při hodnocení výchozí žádosti o registraci přípravku Picato se objevily obavy, že může způsobovat 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 se srovnávacím léčivem nebo placebem. Pro tuto nerovnováhu bylo navrženo několik vysvětlení, přičemž nebylo možné vyvodit žádné jednoznačné závěry. S ohledem na odůvodněnou možnost, že u některých pacientů mohou ingenolové estery podněcovat vznik nádorů, byly za účelem charakterizace tohoto rizika a opětovného ujištění o bezpečnosti uloženy randomizovaná kontrolovaná studie a neintervenční studie bezpečnosti. Následně byly vzneseny obavy ohledně provedení a dokončení takové randomizované kontrolované studie v přiměřeném časovém rámci.

S ohledem na výše uvedené obavy týkající se možného rizika vzniku nového kožního nádoru v léčené oblasti a na skutečnost, že je obtížné získat příslušné údaje 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 údajů z probíhajících studií, a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Picato ve schválené 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.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Picato (ingenol-mebutát) byl v EU registrován na základě centralizovaného postupu v listopadu 2012 k topické léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické aktinické (solární) keratózy u dospělých. Neléčená aktinická keratóza se může rozvinout v kožní malignity. Gel Picato 150 mikrogramů/gram se používá na obličej a pokožku hlavy, zatímco gel Picato 500 mikrogramů/gram se používá na trup a končetiny. Už při hodnocení výchozí žádosti o registraci přípravku Picato se však objevily obavy, že může způsobovat kožní nádory. Při udělení výchozí registrace bylo proto žadateli o registraci uloženo provést studii s cílem stanovit dlouhodobé riziko spinocelulárního karcinomu ve srovnání s imichimodem (LP0041-63).

Výbor PRAC zohlednil konečné bezpečnostní údaje z uvedené studie a také kumulativní přehled všech případů kožních nádorů v klinických studiích s ingenol-mebutátem a údaje o kožních nádorech z randomizovaných klinických studií s ingenol-disoxátem a z hlášení po uvedení přípravku na trh. Výbor PRAC také zvážil neklinické údaje o mechanismech, prostřednictvím kterých 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).

Statisticky významný rozdíl ve výskytu malignity kůže, zejména spinocelulárního karcinomu, mezi ingenol-mebutátem a srovnávacím léčivem (imichimod) 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 imichimodu, alternativní možností 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. Kromě toho není

imichimod indikován k léčbě spinocelulárního karcinomu, u nějž musí být jeho účinnost teprve prokázána. Zatímco ve studii LEIDA byla také pozorována nerovnováha mezi diklofenakem a imichimodem (Gollnick, 2019), tato nerovnováha byla omezenější a doba do nástupu onemocnění méně přesvědčivá, protože rozdíl mezi oběma rameny se objevil v pozdější fázi. Obě studie navíc nelze přímo srovnávat. V ramenu studie LP0041-63 s ingenol-mebutátem se malignity kůže vyskytly u mužských pacientů ve věku kolem 70 let, převážně s typem kůže II podle Fitzpatricka. V žádném případě se nejednalo o pacienty s oslabenou imunitou.

V souhrnné analýze čtyř 14měsíčních studií byla patrná významná statistická nerovnováha 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, z hlediska struktury blíže příbuzný ingenol-mebutátu, se považuje za léčivo, které je biologicky podobné ingenol-mebutátu, a jeho bezpečnostní profil je pokládán za relevantní pro charakterizaci bezpečnostního 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, vysvětlením pozorované nerovnováhy však může být rovněž stimulace nádorového růstu ingenol-disoxátem.

V osmitýdenních vehikulem kontrolovaných klinických studiích následného sledování s ingenol-mebutátem provedených na léčených oblastech o velikosti 25 cm² nebyl zjištěn žádný významný rozdíl ve výskytu kožních nádorů. Při zvážení větší léčebné oblasti však existuje statisticky významný rozdíl v souhrnné analýze tří klinických studií zaměřených na rozvoj keratoakantomu u pacientů se závažným poškozením kůže slunečním zářením, pozorovaný ve studii LP0105-1020. V dlouhodobých klinických studiích kontrolovaných vehikulem nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve výskytu kožní malignity, bez ohledu na délku doby sledování nebo plochu léčené oblasti. Vzhledem k tomu, že kožní nádory zůstávají relativně vzácnými příhodami, které by v této souvislosti mohly být obtížně pozorovatelné, lze očekávat, že clearance lézí aktinické keratózy (o nichž je známo, že jsou prekarcinogenní) ingenol-mebutátem sníží výskyt kožních nádorů ve srovnání s ramenem s vehikulem. Ačkoli výše popsané detekční zkreslení nelze vyloučit, nepřítomnost takového účinku by mohla rovněž naznačovat, že ingenol-mebutát léčí některé prekarcinogenní léze aktinické keratózy, ale podporuje také vznik určitých kožních nádorů.

Předpokládalo se rovněž, že pozorovaná nerovnováha ve výskytu kožních nádorů by mohla souviset s již existujícími lézemi spinocelulárního karcinomu, které byly odhaleny po účinném odstranění aktinické keratózy pomocí ingenol-mebutátu. Pokud bychom však předpokládali existenci tohoto mechanismu, ve skupinách užívajících ingenol-mebutát by byl krátce po léčbě pozorován zvýšený počet případů spinocelulárního karcinomu oproti skupinám užívajícím vehikul, tak tomu ovšem nebylo. U jiných, účinnějších způsobů léčby aktinické keratózy navíc žádný efekt „odhalení“ pozorován nebyl. Navzdory nutným omezením kombinace výsledků studií využívajících různou metodiku byl po čtyřech měsících ve skupinách užívajících ingenol-mebutát nebo ingenol-disoxát pozorován nárůst kožních malignit v léčené oblasti ve srovnání se skupinami užívajícími vehikul nebo srovnávací léčivo. Výbor PRAC se proto domníval, že efekt odhalení nevysvětluje nerovnováhu ve výskytu kožních nádorů.

V rámci dozoru po uvedení přípravku na trh byl soustavně hlášen rostoucí počet nádorů kůže, zejména spinocelulárního karcinomu. Souhrnně bylo hlášeno 84 nádorů kůže. Většina hlášených kožních malignit byla pozorována dříve než čtyři 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 byl vyšší než známá obvyklá četnost těchto onemocnění. Údaje o případech po uvedení přípravku na trh je však obtížné interpretovat kvůli protopatickému zkreslení. Kromě toho je méně pravděpodobné, že příhody budou

nahlášeny ve spojení s léčivým přípravkem, který byl podán před několika měsíci. Nejspolehlivější informace proto pocházejí z randomizovaných kontrolovaných studií.

Celkově vzato nebylo možné na základě dostupných údajů určit žádné rizikové faktory, které by umožňovaly rozdělit pacienty do nízké a vysoce rizikových kategorií v souvislosti s kožními nádory v návaznosti na užívání ingenol-mebutátu.

Vzhledem k chemické struktuře ingenol-mebutátu nelze vyloučit, že má tumorigenní vlastnosti. I když v současnosti nebylo možné identifikovat žádný zjevný mechanismus nádorového účinku ingenol-mebutátu, nelze vyloučit expresi proteinkinázy C / regulaci proteinkinázy C směrem dolů.

V této souvislosti je také třeba poznamenat, že nedávno zveřejněná studie poskytuje další důkazy o míře účinnosti přípravku Picato po třech měsících (clearance 67,3 %) a po dvanácti měsících (clearance 42,9 %). Lze pozorovat vysokou míru opakování. Výbor PRAC poznamenal, že v této studii je účinnost přípravku Picato nižší než účinnost tří alternativních způsobů léčby (fotodynamická terapie (MAL-PDT), imichimod a fluoruracil). 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 v souvislosti s ingenolem malignity pozorovány, lze případy malignity očekávat. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v případě izolovaných lézí představují kromě fotodynamické terapie, imichimodu, fluoruracilu a diklofenaku účinné alternativní možnosti k ingenol-mebutátu kryoterapie, kyretáž a chirurgická excize.

Výbor PRAC konstatoval, že přetrvává určitá nejistota ohledně možného vlivu detekčního zkreslení, efektu odhalení spinocelulárního karcinomu, působení imichimodu v souvislosti se zjištěními studie LP0041-63, pokud jde o dobu zadržování v lidské kůži, a mechanismu podpory vzniku nádoru v případě ingenolu. Jak je však vysvětleno výše, žádné z uvedených možných účinků nepostačují k objasnění pozorované nerovnováhy ve výskytu kožních nádorů.

Výbor PRAC rovněž hodnotil, zda by určitá opatření umožnila minimalizovat riziko na přijatelnou úroveň. Na základě dostupných údajů však výbor PRAC nebyl schopen stanovit ani taková opatření, ani populaci pacientů, u kterých by poměr přínosů a rizik byl příznivější.

Vzhledem k závažným obavám ohledně rizika kožních nádorů v léčené oblasti v souvislosti s přípravkem Picato, včetně konečných závěrů studie LP0041-63, že nelze stanovit žádná opatření k minimalizaci rizik, a vzhledem k nedávno zveřejněným výsledkům, které dále podporují zjištění, že účinnost přípravku Picato nepřetrvává v průběhu času, dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Picato ve schválené indikaci je nepříznivý.

Výbor PRAC vzal na vědomí problémy, na které poukázala pracovní skupina pro vědecké poradenství při přezkumu protokolu randomizované kontrolované studie navrženého držitelem rozhodnutí o registraci s cílem dále prozkoumat riziko kožních malignit a zjistit, zda by bylo proveditelné s ohledem na značnou velikost vzorku, která by byla zapotřebí. Výbor PRAC se domníval, že kvůli nutným omezením v návrhu by nerandomizované studie neposkytly smysluplné údaje o dotčených obavách.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Picato (ingenol-mebutát),
- výbor PRAC přezkoumal veškeré informace, které měl k dispozici, a to z klinických studií, hlášení po uvedení přípravku na trh a neklinických studií o riziku kožních nádorů v léčené oblasti u pacientů léčených přípravkem Picato (ingenol-mebutát),

- výbor PRAC dospěl k závěru, že důkazy o riziku kožních malignit v případě ingenol-mebutátu ze všech dostupných údajů, včetně statisticky významné nerovnováhy ve výskytu kožních malignit při užívání ingenol-mebutátu ve srovnání s imichimodem, kterou potvrdily konečné výsledky studie LP0041-63, vyvolávají závažné obavy ohledně bezpečnosti,
- výbor PRAC vzal rovněž na vědomí výsledky studií, které podpořily již dříve pozorovanou klesající účinnost přípravku Picato v průběhu času,
- výbor PRAC nebyl schopen stanovit opatření k minimalizaci rizika kožních nádorů v léčené oblasti na přijatelnou úroveň,
- výbor PRAC nebyl schopen určit žádnou dílčí skupinu pacientů, u nichž by přínosy léčby přípravkem Picato převýšily rizika,

výbor usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Picato (ingenol-mebutátu) není příznivý.

Výbor PRAC vzal na vědomí rozhodnutí Komise C(2020)856 (final) ze dne 11. února 2020 o stažení rozhodnutí o registraci přípravku Picato na žádost držitele rozhodnutí o registraci. Vzhledem k tomu, že uvedené rozhodnutí o registraci bylo staženo, nejsou ve vztahu k rozhodnutí o registraci doporučeny žádné regulační kroky.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkové shrnutí

Výbor CHMP má na základě výše uvedeného za to, že poměr přínosů a rizik přípravku Picato (ingenol-mebutátu) není příznivý.

Vzhledem k rozhodnutí Komise C(2020)856 (final) ze dne 11. února 2020 o stažení registrace přípravku Picato na žádost držitele rozhodnutí o registraci nejsou ve vztahu k rozhodnutí o registraci doporučeny žádné regulační kroky.