

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η δυνατότητα του Picato να προκαλεί όγκους του δέρματος εξετάστηκε κατά την αρχική αξιολόγηση της αίτησης για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας. Το 2017, οι πληροφορίες προϊόντος του Picato επικαιροποιήθηκαν προκειμένου να αντανakλούν τα υψηλότερα ποσοστά όγκων του δέρματος [κερατοακάνθωμα (ΚΑ)] με το ingenol mebutate 0,06 % σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Περαιτέρω, σε αρκετές μελέτες παρατηρήθηκε δυσαναλογία στη συχνότητα εμφάνισης πολυάριθμων τύπων όγκων του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή, περιλαμβανομένων του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC), της νόσου του Bowen και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC), μεταξύ των σκελών του ingenol mebutate ή του συγγενούς του εστέρα ingenol disoxate και του συγκριτικού παράγοντα ή του εικονικού φαρμάκου. Για τις δυσαναλογίες αυτές προτάθηκαν αρκετές εξηγήσεις, όμως δεν κατέστη δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Ωστόσο, δεδομένης της εύλογης πιθανότητας οι εστέρες του ingenol να προάγουν ενδεχομένως την ανάπτυξη όγκων σε κάποιους ασθενείς, επιβλήθηκε η διεξαγωγή τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης δοκιμής (RCT) και μη παρεμβατικής μελέτης ασφάλειας, προκειμένου να χαρακτηριστεί ο κίνδυνος και να παρασχεθούν διαβεβαιώσεις αναφορικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια. Διατυπώθηκαν τότε ανησυχίες σχετικά με τη διεξαγωγή και την οριστικοποίηση μιας τέτοιας RCT σε εύλογο χρονικό πλαίσιο.

Δεδομένης της παραπάνω ανησυχίας αναφορικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης νέου όγκου του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή, καθώς και της δυσκολίας λήψης κατάλληλων δεδομένων προκειμένου να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έκρινε ότι θα πρέπει να διεξαχθεί μια επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των δεδομένων από εν εξελίξει μελέτες, καθώς και των επιπτώσεών τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato στην εγκεκριμένη ένδειξη.

Ως εκ τούτου, στις 3 Σεπτεμβρίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato (ingenol mebutate) και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν η σχετική άδεια κυκλοφορίας (ΑΚ) θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνωμοδότηση του Οργανισμού σχετικά με το αν είναι απαραίτητη η λήψη προσωρινών μέτρων για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Η ισχύουσα σύσταση αφορά μόνο τα προσωρινά μέτρα που εισηγείται η PRAC για το ingenol mebutate βάσει των μέχρι τώρα διαθέσιμων δεδομένων. Τα προσωρινά μέτρα συνιστώνται με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας επανεξέτασης σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Το Picato (ingenol mebutate) εγκρίθηκε στην ΕΕ μέσω κεντρικής διαδικασίας τον Νοέμβριο του 2012 για τη δερματική θεραπεία της μη υπερκερατωσικής, μη υπερτροφικής ακτινικής κεράτωσης σε ενήλικες. Η γέλη Picato 150 μικρογραμμάτων/γραμμάριο χρησιμοποιείται στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής, ενώ η γέλη Picato 500 μικρογραμμάτων/γραμμάριο χρησιμοποιείται στον κορμό και στα άκρα. Η δυνατότητα του Picato να προκαλεί όγκους του δέρματος εξετάστηκε κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης της αίτησης για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας, στο πλαίσιο της οποίας επιβλήθηκε η διεξαγωγή δοκιμής προκειμένου να διερευνηθεί ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος για SCC σε σύγκριση με την ιμικιμόδη (LP0041-63).

Η PRAC έλαβε υπόψη τα τελικά δεδομένα ασφάλειας της εν λόγω μελέτης, καθώς και μια αθροιστική επανεξέταση όλων των περιστατικών όγκων του δέρματος σε κλινικές δοκιμές με το ingenol mebutate και των δεδομένων για όγκους του δέρματος από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με το ingenol disoxate και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη μη κλινικά δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς μέσω των οποίων θα μπορούσε το Picato να οδηγήσει σε ταχεία ανάπτυξη ή αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Επιπλέον, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από δοκιμή που δημοσιεύθηκε πρόσφατα λήφθηκαν υπόψη στο πλαίσιο της γνωστής αποτελεσματικότητας του Picato (Jansen, 2019).

Η σημαντική στατιστική διαφορά στην εκδήλωση δερματικής κακοήθειας μεταξύ του ingenol mebutate και του δραστικού παράγοντα ελέγχου (ιμικιμόδη) που παρατηρήθηκε στα ενδιάμεσα αποτελέσματα της δοκιμής LP0041-63 επιβεβαιώνεται στα τελικά αποτελέσματα (21 περιστατικά καρκίνου έναντι 6), κάτι που προκαλεί μεγάλη ανησυχία. Παρότι ο ΚΑΚ υποστηρίζει ότι αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί βάσει μιας εγγενούς αποτελεσματικότητας της ιμικιμόδης, μια εναλλακτική πιθανή εξήγηση είναι η αποτυχία του Picato στην πρόληψη κακοηθειών είτε διότι υποκινεί την ανάπτυξη δερματικών κακοηθειών είτε διότι, παρά τη μέτρια δράση που έχει στην ακτινική κεράτωση, η δράση αυτή δεν οδηγεί στον αναμενόμενο στόχο της πρόληψης της ανάπτυξης δερματικών κακοηθειών. Παρόλο που στη δοκιμή LEIDA (Gollnick, 2019) παρατηρήθηκε επίσης διαφορά μεταξύ της δικλοφενάκης και της ιμικιμόδης, η διαφορά ήταν πιο περιορισμένη και ο χρόνος έως την εμφάνιση είναι λιγότερο δηλωτικός, καθώς η διαφορά μεταξύ των δύο σκελών παρουσιάστηκε σε μεταγενέστερο στάδιο. Επιπλέον, δεν είναι δυνατή η άμεση σύγκριση των δύο δοκιμών.

Υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά στην εκδήλωση όγκων του δέρματος μεταξύ του ingenol disoxate και του εικονικού φαρμάκου σε μια συγκεντρωτική ανάλυση δοκιμών 14 μηνών, με διαφορά κινδύνου 4,9 % (CI 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Αυτή οφείλεται σε BCC, νόσο του Bowen και SCC. Το ingenol disoxate έχει στενή συγγένεια με το ingenol mebutate και το προφίλ ασφάλειας του δευτέρου θεωρείται συναφές για τον χαρακτηρισμό του προφίλ ασφάλειας του Picato. Ο ΚΑΚ διατύπωσε την άποψη ότι τα αποτελέσματα ενδεχομένως να περιπλέκονται από μια τάση διενέργειας βιοψιών σε βλάβες που επανεμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το ingenol disoxate, διότι οι εν λόγω βλάβες εκλαμβάνονται ως «ανθεκτικές στη θεραπεία», με αποτέλεσμα να διενεργείται συνήθως βιοψία. Η υπόθεση αυτή δεν μπορεί να αποκλειστεί, ωστόσο η διέγερση της ανάπτυξης όγκων από το ingenol disoxate θα μπορούσε επίσης να αποτελεί εξήγηση της παρατηρούμενης δυσαναλογίας.

Κατά την περίοδο παρακολούθησης 8 εβδομάδων στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του ingenol mebutate, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην εκδήλωση όγκων του δέρματος. Ωστόσο, στην περίπτωση θεραπείας μεγαλύτερης περιοχής, υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών κλινικών δοκιμών οφειλόμενη στην ανάπτυξη ΚΑ σε ασθενείς με σοβαρές βλάβες από τον ήλιο, η οποία παρατηρήθηκε στη δοκιμή LP0105-1020. Στις μακροχρόνιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στην εκδήλωση δερματικής κακοήθειας, ανεξαρτήτως της διάρκειας της περιόδου παρακολούθησης ή της επιφάνειας της υπό θεραπεία περιοχής. Αναγνωρίζοντας ότι οι καρκίνοι του δέρματος παραμένουν σχετικά σπάνια συμβάντα τα οποία είναι ενδεχομένως δύσκολο να παρατηρηθούν εντός αυτού του πλαισίου, η πλήρης κάθαρση των γνωστών προκαρκινικών βλαβών της ακτινικής κεράτωσης (ΑΚ) από το ingenol mebutate θα αναμενόταν να μειώσει την εκδήλωση καρκίνων του δέρματος σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου. Η απουσία τέτοιας επίδρασης θα μπορούσε επίσης να υποδηλώνει ότι το ingenol mebutate αντιμετωπίζει κάποιες προκαρκινικές βλάβες ΑΚ, αλλά επίσης υποκινεί την ανάπτυξη κάποιων όγκων του δέρματος, εκτός από τις περιπτώσεις παρεμβολής του προαναφερόμενου συστηματικού σφάλματος ανίχνευσης.

Κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση συνεχίζουν να αναφέρονται αυξανόμενοι αριθμοί καρκίνων του δέρματος, κυρίως SCC. Συνολικά, έχουν αναφερθεί 84 περιστατικά καρκίνων του δέρματος. Στην πλειονότητά τους οι αναφερόμενες δερματικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν λιγότερο από 4 μήνες μετά

τη θεραπεία με Picato, κυρίως σε περιστατικά SCC. Παρόλο που η έκθεση των ασθενών δεν έχει εκτιμηθεί, λαμβανομένων υπόψη των εκτιμώμενων 2,8 εκατομμυρίων κύκλων θεραπείας που έχουν χορηγηθεί, ο αριθμός αυτός δεν φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από τα γνωστά ιστορικά ποσοστά αυτών των παθήσεων.

Μολονότι δεν είναι δυνατή προς το παρόν η αναγνώριση ενός σαφούς μηχανισμού επίδρασης του ingenol mebutate που προάγει την ανάπτυξη όγκων, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)/η μειορρυθμισμό της έκφρασης της PKC.

Εντός αυτού του πλαισίου, επισημαίνεται επίσης ότι σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα παρέχονται περαιτέρω στοιχεία για το επίπεδο της αποτελεσματικότητας του Picato στους 3 μήνες (67,3 % πλήρης κάθαρση) και στους 12 μήνες (42,9 % πλήρης κάθαρση). Παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό υποτροπών. Η PRAC επισήμανε επίσης ότι στην εν λόγω μελέτη η αποτελεσματικότητα του Picato είναι χαμηλότερη από την αντίστοιχη 3 εναλλακτικών θεραπειών [φωτοδυναμική θεραπεία (MAL-PDT), ιμικιμόδη και φθοριοουρακίλη]. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενα τοξικά συμβάντα. Παρόλο που αναγνωρίζεται ότι η μελέτη δεν είχε κατά πάσα πιθανότητα την απαιτούμενη ισχύ για την αξιολόγηση των κακοηθειών, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης που αναφέρθηκε στις κλινικές δοκιμές στις οποίες παρατηρήθηκαν κακοήθειες με το ingenol, η ύπαρξη περιστατικών κακοήθειας ενδεχομένως να ήταν αναμενόμενη. Επιπλέον της φωτοδυναμικής θεραπείας, της ιμικιμόδης, της φθοριοουρακίλης και της δικλοφενάκης, η PRAC επισήμανε ότι στην περίπτωση μεμονωμένων βλαβών, η κρυοθεραπεία, η απόξεση και η χειρουργική εκτομή συνιστούν αποτελεσματικές εναλλακτικές επιλογές αντί του ingenol mebutate.

Συνολικά, λεπτομερής ανάλυση ήταν διαθέσιμη για 14 από τις κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν υπό τη χορηγία του ΚΑΚ και παραμένουν αρκετές αβεβαιότητες σχετικά με την επίδραση του πιθανού συστηματικού σφάλματος ανίχνευσης, την παρουσία επίδρασης λόγω άρσης της τυφλοποίησης, την επίδραση της δράσης της ιμικιμόδης στο εύρημα της LP0041-63, τον χρόνο διατήρησης στο ανθρώπινο δέρμα και την ύπαρξη μηχανισμού για μια επίδραση του ingenol που προάγει την εμφάνιση όγκων.

Η PRAC επισήμανε ότι στις 9 Ιανουαρίου 2020 ο ΚΑΚ του Picato απέστειλε αίτημα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας. Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι το εν λόγω αίτημα βασίζεται σε εμπορικούς λόγους.

Λαμβανομένων υπόψη των αυξανόμενων ανησυχιών για πιθανό κίνδυνο εμφάνισης όγκου του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή συνδεδεμένο με το Picato, περιλαμβανομένων των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης LP0041-63 και με την επισήμανση ότι η πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων υποστηρίζει περαιτέρω ότι η αποτελεσματικότητα του Picato δεν διατηρείται με την πάροδο του χρόνου, η PRAC εισηγήθηκε την προσωρινή αναστολή της άδειας κυκλοφορίας ενόσω η επανεξέταση συνεχίζεται, για προληπτικούς λόγους.

Λόγοι για διατύπωση προσωρινής σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC, λόγω των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που προέκυψαν για το Picato (ingenol mebutate), έλαβε υπόψη της αφενός τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και συγκεκριμένα την ανάγκη για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και, αφετέρου, τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η PRAC επανεξέτασε τις πληροφορίες που είναι επί του παρόντος διαθέσιμες στην Επιτροπή από κλινικές δοκιμές, αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και μη κλινικές μελέτες, σχετικά με τον κίνδυνο όγκου του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή σε ασθενείς που

λαμβάνουν θεραπεία με το Picato (ingenol mebutate). Η PRAC επισήμανε επίσης το αίτημα του ΚΑΚ για απόσυρση της ΑΚ.

- Η PRAC έκρινε ανησυχητικά τα στοιχεία σχετικά με δερματικές κακοήθειες από όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για το ingenol mebutate, περιλαμβανομένης της στατιστικά σημαντικής δυσαναλογίας σε δερματικές κακοήθειες με το ingenol mebutate σε σύγκριση με την ιμικιμόδη, που παρατηρήθηκε στα ενδιάμεσα αποτελέσματα της δοκιμής LP0041-63 και επιβεβαιώθηκε στα τελικά αποτελέσματα της μελέτης.
- Η PRAC έλαβε υπόψη τις αβεβαιότητες που παραμένουν σχετικά με την ύπαρξη μηχανισμού για μια επίδραση του ingenol που προάγει την ανάπτυξη όγκων.
- Η PRAC επισήμανε ότι τα πρόσφατα αποτελέσματα από μελέτες υποστηρίζουν περαιτέρω ότι η αποτελεσματικότητα του Picato δεν διατηρείται με την πάροδο του χρόνου.
- Ως εκ τούτου, δεδομένων των αυξανόμενων ανησυχιών για σοβαρό κίνδυνο εμφάνισης όγκου του δέρματος πιθανόν σχετιζόμενου με το Picato, η PRAC συνιστά προσωρινά, για προληπτικούς λόγους και ενόσω η επανεξέταση συνεχίζεται, να παύσει να χορηγείται θεραπεία με Picato σε ασθενείς.

Κατά συνέπεια, η Επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato (ingenol mebutate) δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η Επιτροπή εισηγείται την προσωρινή αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Picato (ingenol mebutate).