

Prilog
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Od evaluacije inicijalnog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Picato, pojavile su se zabrinutosti da može izazvati tumore kože. Informacije o lijeku Picato ažurirane su 2017. kako bi se uvrstile informacije o prekomjernom broju tumora kože (keratoakantom (KA)) povezanom s primjenom ingenol mebutata od 0,06 % u usporedbi s placebom.

Nadalje, neravnoteža u pogledu pojave tumora na mjestu primjene lijeka primijećena je u nekoliko ispitivanja niza tumora kože, uključujući karcinom bazalnih stanica (BCC), Bowenovu bolest i karcinom pločastih stanica (SCC) između ingenol mebutata ili povezanog ester ingenol disoksata i kontrolnih skupina koje su primale komparator ili placebo. Predloženo je nekoliko objašnjenja navedenih neravnoteža na temelju kojih nije bilo moguće donijeti jasne zaključke. Međutim, uzimajući u obzir opravdanu mogućnost da bi esteri ingenola mogli utjecati na pojavu tumora u nekih bolesnika, propisana je provedba randomiziranog kliničkog ispitivanja (RCT) i neintervencijskog ispitivanja sigurnosti kako bi se opisao navedeni rizik i kako bi se ponovno potvrdila sigurnost lijeka. Nakon toga izražene su zabrinutosti u pogledu provedbe i finalizacije randomiziranog kliničkog ispitivanja u razumnom vremenskom okviru.

Uzimajući u obzir prethodno spomenute zabrinutosti u pogledu potencijalnog rizika od pojave novih tumora kože na mjestu primjene lijeka te poteškoća s dobivanjem odgovarajućih podataka kako bi se otklonila nesigurnost o tom riziku, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) smatrao je da je potrebno napraviti pregled svih dostupnih podataka, uključujući one iz trenutačnih ispitivanja i njihov utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka Picato u odobrenoj indikaciji.

Dana 3. rujna 2019. Europska komisija stoga je pokrenula postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka o farmakovigilanciji te je od Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijek Picato (ingenol mebutat) i izdavanje preporuke o tome trebaju li predmetna odobrenja za stavljanje u promet biti zadržana, izmijenjena, obustavljena ili opozvana.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Lijek Picato (ingenol mebutat) odobren je u EU-u u okviru centraliziranog postupka u studenome 2012. za primjenu na koži za liječenje nehiperkeratotske i nehipertropske aktiničke keratoze (AK) u odraslih. Ako se aktinička keratoza ne liječi, može dovesti do malignih oboljenja kože. Lijek u gelu Picato 150 mikrograma/gram primjenjuje se na licu i tjemenu, a lijek u gelu Picato 500 mikrograma/gram primjenjuje se na trupu i ekstremitetima. No, od evaluacije inicijalnog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Picato, pojavile su se sumnje da lijek može izazvati tumore kože. Stoga je u vrijeme inicijalnog odobrenja za stavljanje u promet od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo da provede ispitivanje i istraži dugoročne rizike karcinoma pločastih stanica (SCC) u usporedbi s imikvimodom (LP0041-63).

PRAC je razmotrio konačne podatke o sigurnosti iz navedenog ispitivanja te kumulativne preglede svih slučajeva tumora kože u kliničkim ispitivanjima s ingenol mebutatom te podatke o tumorima kože iz randomiziranih kliničkih ispitivanja s ingenol disoksatom i izvješća o aktivnostima nakon stavljanja u promet. PRAC je razmotrio i nekliničke podatke o mehanizmima putem kojih bi lijek Picato mogao prouzročiti vrlo ubrzan rast ili povećan broj pojava tumora. Nadalje, podatci o djelotvornosti dostupni iz nedavno objavljenog ispitivanja razmotreni su u kontekstu poznate djelotvornosti lijeka Picato (Jansen, 2019).

Značajna statistička neravnoteža u pojavi malignih oboljenja kože, posebno karcinoma pločastih stanica (SCC), između ingenol mebutata i aktivne kontrole (imikvimoda), koja je razmotrena u privremenim rezultatima ispitivanja LP0041-63, potvrđena je u konačnim rezultatima (21 slučaj raka u

odnosu na 6), što predstavlja veliki razlog za zabrinutost. S jedne strane, nositelj odobrenja za stavljanje u promet smatra da bi se to moglo objasniti intrinzičnom djelotvornošću imikvimoda, a druga je mogućnost ta da lijek Picato ne sprječava maligna oboljenja zato što potiče njihovu pojavu ili zato što unatoč umjerenom djelovanju na aktiničku keratozu to ne vodi do očekivanog cilja, odnosno sprječavanja razvoja malignih oboljenja na koži. Osim toga, imikvimod nije indiciran za liječenje karcinoma pločastih stanica (SCC) jer se njegova djelotvornost još mora dokazati. Jednako tako, u ispitivanju LEIDA (Gollnick, 2019.) primijećena je neravnoteža i između diklofenaka i imikvimoda, no ta je neravnoteža bila više ograničena, a vrijeme pojave manje je indikativno u odnosu na razliku između dviju kontrolnih skupina u kasnijoj fazi. Osim toga, ta ispitivanja nije moguće izravno usporediti. U skupini s ingenol mebutatom u okviru ispitivanja LP0041-63 pojavila su se maligna oboljenja kože u muških bolesnika u dobi od približno 70 godina i kožom vrste II. prema Fitzpatrickovoj ljestvici. Nijedan bolesnik nije bio imunokompromitiran.

Postojala je značajna statistička neravnoteža u pojavi tumora kože između ingenol disoksata i vehikuluma u objedinjenoj analizi četiri 14-mjesečna ispitivanja, s razlikom u rizicima od 4,9 % (95 % CI: 2,5 %, 7,3 %). Uzroci su BCC, Bowenova bolest i SCC. Smatra se da ingenol disoksati, koji je strukturno usko povezan s ingenol mebutatom, ima sličnu biološku aktivnost kao ingenol mebutat, a njegov se sigurnosni profil smatra relevantnim za karakterizaciju profila lijeka Picato. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet pretpostavio je da bi rezultati mogli biti zbunjujući zbog tendencije da se provode biopsije lezija koje se ponovno pojavljuju u bolesnika liječenih ingenol disoksatom jer se te lezije smatraju „otpornima na liječenje“ što rutinski predstavlja potrebu za provedbom biopsije. Iako tu pretpostavku nije moguće isključiti, poticanje rasta tumora djelovanjem ingenol disoksata također bi moglo biti objašnjenje primijećene neravnoteže.

U osmotjednom praćenju vehikulomom kontroliranih kliničkih ispitivanja s ingenol mebutatom na područjima primjene lijeka veličine 25 cm² nije postojala značajna razlika u pojavi tumora kože. Međutim, kad se uzme u obzir veće područje primjene lijeka, postoji značajna statistička razlika u objedinjenoj analizi triju kliničkih ispitivanja čija je provedba potaknuta pojavom keratoakantoma u bolesnika s teškim oštećenjima kože zbog djelovanja sunca, kako je vidljivo u kliničkom ispitivanju LP0105-1020. U dugotrajnim vehikulomom kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije primijećena značajna razlika u pojavi malignih oboljenja kože, neovisno o trajanju praćenja ili području primjene lijeka. Imajući na umu činjenicu da tumori kože ostaju relativno rijetka pojava koju bi u ovom kontekstu moglo biti teško primijetiti, očekivalo bi se da uklanjanje lezija aktiničke keratoze, za koje je poznato da su pretkancerogene primjenom ingenol mebutata, smanjuje pojavu tumora kože u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala vehikulum. Iako se prethodno navedena pristranost u pogledu detekcije ne može isključiti, zbog nedostatka takvog učinka može se zaključiti da ingenol mebutat liječi neke pretkancerogene lezije aktiničke keratoze te istovremeno potiče pojavu nekih tumora kože.

U obzir se uzima i to da primijećena neravnoteža u tumorima kože može biti povezana s postojećim lezijama SCC-a koje su otkrivene nakon djelotvornog liječenja aktiničke keratoze ingenol mebutatom. Ako se ta pretpostavka uzme kao točna, u skupini s ingenol mebutatom primijetio bi se povećan broj karcinoma pločastih stanica (SCC) u odnosu na skupinu s vehikulomom ubrzo nakon liječenja, no to nije bio slučaj. Osim toga, nije primijećen učinak „razotkrivanja“ kod drugih, djelotvornijih liječenja aktiničke keratoze. Konačno, unatoč ograničenjima u kombiniranju rezultata iz ispitivanja s različitim metodologijama, primijećeno je povećanje malignih oboljenja kože na području primjene lijeka nakon četiri mjeseca u skupinama koje su primale ingenol mebutat ili ingenol disoksati u odnosu na skupinu s vehikulomom i usporednu skupinu. Stoga je PRAC zaključio da nijedan učinak razotkrivanja ne bi objasnio neravnotežu u pojavi tumora kože.

Podatci na temelju praćenja nakon stavljanja u promet neprestano su svjedočili o rastućem broju tumora kože, posebice SCC-a. Ukupno su prijavljena 84 slučaja tumora kože. Većina navedenih malignih oboljenja kože primijećena je manje od četiri mjeseca nakon liječenja lijekom Picato, osobito

u slučaju pojave SCC-a. Iako nije procijenjena izloženost bolesnika, uzimajući u obzir procijenjenih 2,8 milijuna ciklusa liječenja, to se ne smatra dovoljnim da bi bile poznate pozadinske stope tih bolesti. No, podatke iz slučajeva u okviru aktivnosti nakon stavljanja u promet teško je protumačiti zbog protopatskih odstupanja. Osim toga, postoji manja vjerojatnost da bi se događaji prijavili u vezi s liječenjem koje je provedeno prije nekoliko mjeseci. Stoga najpouzdanije informacije dolaze iz randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Općenito, iz dostupnih podataka ne mogu se utvrditi nikakvi čimbenici rizika koji bi omogućili razvrstavanje bolesnika u kategoriju niskog ili visokog rizika za kožne tumore nakon primjene ingenol mebutata.

Na temelju kemijske strukture ingenol mebutata ne može se isključiti da može imati protumorska svojstva. Iako trenutačno nije moguće utvrditi nijedan jasan mehanizam učinka ingenol mebutata u pogledu poticanja pojave tumora, nije moguće isključiti protein-kinazu C (PKC) / smanjenu ekspresiju PKC-a.

U tom kontekstu primijećeno je i da se u nedavno objavljenom kliničkom ispitivanju pružaju dodatni dokazi o razini djelotvornosti lijeka Picato na 3 mjeseca (stopa povlačenja od 67,3 %) i 12 mjeseci (stopa povlačenja od 42,9 %). Primijećena je visoka stopa ponovne pojave. PRAC je primijetio da je u navedenom ispitivanju djelotvornost lijeka Picato manja u odnosu na tri alternativna liječenja (fotodinamična terapija (MAL-PDT), terapija imikvimodom i terapija fluorouracilom). Autori su istaknuli da nisu prijavljeni neočekivani toksični učinci lijeka. Iako je potvrđeno da navedeno ispitivanje nije dovoljno snažno za evaluaciju malignih oboljenja, na temelju prijavljenih slučajeva u kliničkim ispitivanjima u kojima su primijećene pojave malignih oboljenja povezanih s primjenom ingenola, bilo je moguće očekivati pojavu slučajeva s malignim oboljenjima. Osim fotodinamične terapije, terapije imikvimodom, fluorouracilom i diklofenakom, PRAC je napomenuo da u slučajevima izoliranih lezija djelotvorne alternativne terapije osim ingenol mebutata mogu uključivati krioterapiju, kiretažu i kiruršku eksciziju.

PRAC je izjavio da i dalje postoji izvjesna nesigurnost u pogledu mogućeg utjecaja pristranosti u pogledu detekcije, razotkrivanja SCC-a, aktivnosti imikvimoda u nalazima ispitivanja LP0041-63 u vezi s vremenom zadržavanja na ljudskoj koži i mehanizma učinka ingenola u pogledu poticanja pojave tumora. No, kako je prethodno opisano, nijedan od tih mogućih učinaka nije dovoljan za objašnjenje primijećene neravnoteže u tumorima kože.

PRAC je također ocijenio postoje li mjere koje bi doprinijele smanjenju rizika na prihvatljivu razinu. No, na temelju dostupnih podataka PRAC nije mogao utvrditi postojanje takvih mjera ili skupinu pacijenata u kojoj bi omjer koristi i rizika bio povoljniji.

Uzimajući u obzir ozbiljnu zabrinutost u vezi s rizikom od tumora kože na područjima primjene lijeka Picato, uključujući konačne rezultate ispitivanja LP0041-63 koji ukazuju na to da nije moguće utvrditi odgovarajuće mjere za smanjenje rizika i navode nedavnu objavu rezultata koji dodatno potvrđuju da se djelotvornost lijeka Picato ne zadržava tijekom vremena, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijeka Picato nepovoljan u svojim odobrenim indikacijama.

PRAC je zamijetio izazove koje je radna skupina za znanstvene savjete uočila pri pregledu protokola randomiziranog kliničkog ispitivanja koji je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet radi dodatnog istraživanja rizika od malignih oboljenja kože i izvedivosti koja zahtijeva veliki broj uzoraka. PRAC smatra da ispitivanja koja nisu nasumična ne bi rezultirala značajnim podacima o postojećim nedoumicama zbog inherentnih ograničenja dizajna.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji za lijek Picato (ingenol mebutat).
- PRAC je preispitao sve dostupne informacije, od kliničkih ispitivanja, izvješća o aktivnostima nakon stavljanja u promet do nekliničkih ispitivanja, o riziku od pojave tumora kože na području primjene lijeka u bolesnika liječenih lijekom Picato (ingenol mebutat).
- PRAC smatra da dokazi o riziku od malignih oboljenja kože nakon primjene ingenol mebutata iz svih dostupnih podataka, uključujući statistički značajnu neravnotežu malignih oboljenja kože nakon primjene ingenol mebutata u usporedbi s imikvimodom koje je potvrđeno u konačnim rezultatima ispitivanja LP0041-63, predstavljaju velike zabrinutosti u pogledu sigurnosti.
- PRAC je također zamijetio rezultate ispitivanja koji potkrepljuju prethodno zabilježeno smanjenje djelotvornosti lijeka Picato tijekom vremena.
- PRAC nije uspio utvrditi mjere za smanjenje rizika od tumora kože na području primjene lijeka na prihvatljivu razinu.
- PRAC nije uspio odrediti nijednu podskupinu bolesnika u kojoj bi koristi od uzimanja lijeka Picato nadmašivale njegove rizike.

Slijedom toga, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Picato (ingenol mebutat) nije povoljan.

PRAC je primio na znanje odluku Komisije C(2020)856 (final) od 11. veljače 2020. kojom je na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet povučeno odobrenje za stavljanje u promet lijeka Picato. Uzimajući u obzir da je navedeno odobrenje za stavljanje u promet povučeno, ne preporučuje se poduzimanje regulatornih mjera u pogledu odobrenja za stavljanje u promet.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

Slijedom toga, CHMP smatra da omjer koristi i rizika lijeka Picato nije povoljan.

Uzimajući u obzir odluku Komisije C(2020)856 (final) od 11. veljače 2020. kojom je na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet povučeno odobrenje za stavljanje u promet lijeka Picato, ne preporučuje se poduzimanje regulatornih mjera u pogledu odobrenja za stavljanje u promet.