

Priloga
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Od prve ocene vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Picato obstajajo pomisleki, da bi to zdravilo lahko povzročalo tumorje na koži. Leta 2017 so bile informacije o zdravilu Picato posodobljene tako, da so bili vključeni podatki o 0,06 % večji pojavnosti kožnih tumorjev (keratoakantomov (KA)) z ingenolmebutatom v primerjavi s placebom.

Nadalje so v več študijah opazili neravnovesje v pojavnosti tumorjev na zdravljenem predelu za več vrst kožnih tumorjev, vključno z bazalnoceličnim karcinomom, Bowenovo boleznijo in ploščatoceličnim karcinomom, med skupino, ki je prejela ingenolmebutat ali njegov sorodni ester ingenoldisoksat, in skupino, ki je prejela primerjalno zdravilo ali placebo. Za ta neravnovesja so predlagali več razlag, trdnega zaključka pa ni bilo mogoče izpeljati. Vendar sta bila glede na razumno možnost, da bi estri ingenola pri nekaterih bolnikih lahko spodbudili nastanek tumorjev, zahtevana randomizirano nadzorovano preskušanje in neintervencijska študija varnosti, namenjena opredelitvi tega tveganja in zagotovitvi varnosti. Nato so se pojavili pomisleki glede izvedbe in zaključka takega randomiziranega nadzorovanega preskušanja v razumnem časovnem okviru.

Odbor PRAC je glede na zgornje zadržke o morebitnem tveganju za nove kožne tumorje na zdravljenem predelu in težavnost pridobitve ustreznih podatkov za obravnavo negotovosti o tem tveganju menil, da je treba opraviti pregled vseh razpoložljivih podatkov, vključno s podatki iz potekajočih študij, in njihovega vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato pri odobreni indikaciji.

Zato je Evropska komisija 3. septembra 2019 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato (ingenolmebutat) ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezno dovoljenje za promet ohrani, spremeni, začasno umakne ali odvzame.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Zdravilo Picato (ingenolmebutat) je bilo v EU odobreno po centraliziranem postopku novembra 2012 za kožno zdravljenje nehiperkeratotične, nehipertrofične aktinične keratoze (AK) pri odraslih. Če aktinične keratoze ne zdravimo, lahko napreduje v maligne bolezni kože. Zdravilo Picato 150 mikrogramov/gram gel se uporablja na obrazu in lasišču, zdravilo Picato 500 mikrogramov/gram gel pa na trupu in okončinah. Vendar od prve ocene vloge za dovoljenje za promet obstajajo zadržki, da bi zdravilo Picato lahko povzročalo tumorje na koži. Zato je od prvega dovoljenja za promet imetniku dovoljenja predpisano, da mora izvesti preskušanje, v katerem bo raziskal dolgoročno tveganje za ploščatocelični karcinom v primerjavi z imikvimodom (LP0041-63).

Odbor PRAC je proučil končne podatke o varnosti iz te študije in opravil celoviti pregled vseh primerov kožnih tumorjev v kliničnih preskušanjih z ingenolmebutatom ter podatkov o kožnih tumorjih iz randomiziranih kliničnih preskušanj z ingenoldisoksatom in iz poročil iz obdobja trženja. Proučil je tudi neklinične podatke o mehanizmih, s katerimi bi zdravilo Picato lahko povzročilo pospešeno rast ali povečano pojavnost tumorjev. Poleg tega so bili z vidika znane učinkovitosti zdravila Picato ocenjeni tudi podatki o učinkovitosti iz nedavno objavljenega preskušanja (Jansen, 2019).

Statistično pomembno neravnovesje v pojavnosti maligne bolezni kože, zlasti ploščatoceličnega karcinoma (SCC) med ingenolmebutatom in primerjalnim zdravilom (imikvimodom), ki so ga opazili pri vmesnih rezultatih preskušanja LP0041-63, so potrdili tudi s končnimi rezultati (21 rakavih obolenj v primerjavi s 6), kar vzbuja veliko zaskrbljenost. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlaga, da bi to lahko pojasnili z intrinzično učinkovitostjo imikvimoda, druga možnost pa je, da zdravilo Picato ne prepreči malignih bolezni bodisi zato, ker spodbuja nastanek malignih bolezni kože, ali pa zato, ker

kljub njegovemu zmernemu delovanju na aktinično keratozo ne privede do pričakovanega cilja preprečevanja pojava malignih bolezni kože. Poleg tega imikvimod ni indiciran za zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma in je treba njegovo učinkovitost še dokazati. Neravnovesje so v preskušanju LEIDA (Gollnick, 2019) sicer opazili tudi med diklofenakom in imikvimodom, vendar je bilo bolj omejeno, čas do pojava pa manj pomenljiv, saj se je razlika med skupinama pojavila pozneje. Poleg tega teh preskušanj ni mogoče neposredno primerjati. V skupini, ki je v preskušanju LP0041-63 prejela ingenolmebutat, so se maligne bolezni kože pojavljale pri moških bolnikih, starih približno 70 let, večinoma pri fototipu II po Fitzpatrickovi razvrstitvi. Noben izmed bolnikov ni imel oslabljenega imunskega sistema.

V združeni analizi 14-mesečnih preskušanj je bilo neravnovesje v pojavnosti kožnih tumorjev med ingenoldisoksatom in vehiklom statistično pomembno, z razliko tveganja 4,9 % (95-odst. IZ: 2,5 %, 7,3 %). Razliko povzročajo bazalnocelični karcinom, Bowenova bolezen in ploščatocelični karcinom. Ingenoldisoksat, ki je strukturno zelo soroden ingenolmebutatu, podobno biološko deluje kot ingenolmebutat, njegov varnostni profil pa je ocenjen kot pomemben za opredelitev varnostnega profila zdravila Picato. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je postavil domnevo, da je mogoče rezultate zamenjati z nagnjenjem k izvedbi biopsij lezij, ki se pri preiskovancih, zdravljenih z ingenoldisoksatom, ponovijo, saj te lezije veljajo za „odporne proti zdravljenju“, kar rutinsko kaže na potrebo po biopsiji. Te hipoteze ni mogoče izključiti, vendar je razlaga za opaženo neravnovesje lahko tudi ta, da ingenoldisoksat spodbuja rast tumorjev.

V osemtedenskih kliničnih preskušanjih spremljanja z ingenolmebutatom pri območjih zdravljenja, velikih 25 cm², nadzorovanih z vehiklom, ni bilo značilne razlike v pojavnosti kožnih tumorjev. Vendar pa je bila ob upoštevanju večjega zdravljenega predela razlika v združeni analizi treh kliničnih preskušanj na podlagi pojava keratoakantoma (KA) pri bolnikih s hudimi poškodbami zaradi sonca v preskušanju LP0105-1020 statistično pomembna. V dolgotrajnih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih z vehiklom, ni bilo pomembne razlike v pojavnosti maligne bolezni kože, ne glede na trajanje spremljanja ali površino zdravljenega predela. S priznavanjem, da so kožna rakava obolenja sorazmerno redki dogodki, ki jih je morda v tem okviru težavno opaziti, naj bi odstranitev lezij aktinične keratoze (AK), ki so znano predrakaste, z ingenolmebutatom po pričakovanih zmanjšala pojavnost kožnih rakov v primerjavi s skupino, ki je prejela vehikel. Medtem ko zgoraj opisane pristranskosti pri zaznavanju ni mogoče izključiti, odsotnost takšnega učinka lahko tudi pomeni, da ingenolmebutat zdravi nekatere predrakaste lezije aktinične keratoze, a tudi spodbuja nastanek kožnih tumorjev.

Obstaja tudi predpostavka, da je opaženo neravnovesje v pojavnosti kožnih tumorjev lahko povezano z predhodno obstoječimi lezijami aktinične keratoze, ki se razkrijejo ko ingenolmebutat učinkovito odstrani aktinično keratozo. Vendar, če predpostavimo ta mehanizem, bi v skupinah, ki so prejemale ingenolmebutat, kmalu po zdravljenju opazili povečano število aktiničnih keratoz v primerjavi s skupinami, ki so prejemale vehikel, kar se pa ni zgodilo. Poleg tega pri drugih, učinkovitejših oblikah zdravljenja aktiničnih keratoz, tega učinka razkrivanja niso opazili. Nazadnje so, kljub inherentnim omejitvam kombiniranja rezultatov študij z različnimi metodologijami, v skupinah, ki so prejemale ingenolmebutat ali ingenoldisoksat po 4 mesecih opazili povečano število malignih bolezni kože v predelu zdravljenja v primerjavi s skupinami, ki so prejemale vehikel ali primerjalno zdravilo. Odbor PRAC je zato ocenil, da neravnovesja pri pojavnosti kožnih tumorjev ni mogoče pojasniti z učinkom razkrivanja.

V okviru nadzora v obdobju trženja so dosledno poročali o naraščajočem številu primerov kožnih rakavih obolenj, zlasti ploščatoceličnega karcinoma. Skupno so poročali o 84 primerih kožnega raka. Večino malignih bolezni kože, o katerih so poročali, so opazili manj kot štiri mesece po zdravljenju z zdravilom Picato, kar velja zlasti za ploščatocelični karcinom. Čeprav izpostavljenosti bolnikov glede na ocenjenih 2,8 milijona opravljenih ciklov zdravljenja sicer niso ocenjevali, ni videti, da so to višje

številke od znanih osnovnih stopenj za ta stanja. Vendar je podatke iz primerov iz obdobja trženja zdravila težko tolmačiti zaradi protopatične pristranskosti. Poleg tega je manj verjetno, da bodo o dogodkih poročali v povezavi z zdravljenjem, ki je potekalo pred več meseci. Zato so najbolj zanesljivi podatki tisti, ki so pridobljeni v randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih.

Na splošno ni dejavnikov tveganja, ki bi jih bilo mogoče identificirati iz razpoložljivih podatkov, na podlagi katerih bi lahko bolnike razvrstili v skupine z majhnim ali visokim tveganjem za kožne tumorje po uporabi ingenolmebutata.

Na podlagi kemijske strukture ingenolmebutata ni mogoče izključiti, da bi ta lahko imel protumorigene lastnosti. Čeprav ni mogoče prepoznati jasnega mehanizma učinka ingenolmebutata pri spodbujanju nastanka tumorjev, ni mogoče izključiti protein-kinaze C (PKC)/znižanja ravni izražanja PKC.

V tem okviru je treba opozoriti tudi, da nedavno objavljena študija zagotavlja dodatne dokaze o učinkovitosti zdravila Picato po treh mesecih (67,3-odstotna odstranitev) in po 12 mesecih (42,9-odstotna odstranitev). Opazili so visoko stopnjo ponovitev. Odbor PRAC je opozoril, da je učinkovitost zdravila Picato nižja od učinkovitosti treh drugih zdravljenj (fotodinamičnega zdravljenja (AML-PDT), imikvimoda in fluorouracila). Avtorji so poudarili, da ni bilo poročil o kakršnem koli nepričakovanem toksičnem učinku. Priznava se, da študija verjetno ni bila merodajna za ocenjevanje malignih bolezni, vendar bi bilo glede na incidenčne stopnje, o katerih so poročali pri kliničnih preskušanjih, v katerih so opazili maligne bolezni v povezavi z ingenolom, lahko pričakovati primere malignih bolezni.

Odbor PRAC je opozoril, da so v primeru posameznih lezij namesto ingenolmebutata učinkovite druge možnosti, in sicer poleg fotodinamičnega zdravljenja, imikvimoda, fluorouracila in diklofenaka še krioterapija, kiretaža in ekscizijski kirurški poseg.

Odbor PRAC je opozoril, da ostajajo nekatere negotovosti glede morebitnega učinka pristranskosti pri zaznavanju, povezane z razkrivanjem ploščatoceličnega karcinoma, aktivnostjo imikvimoda na ugotovitev LP0041-63, glede časa zadrževanja v koži pri človeku in mehanizma s katerim ingenol spodbuja nastanek tumorjev. Vendar, kot je pojasnjeno zgoraj, noben izmed teh morebitnih učinkov ne bi zadostoval za pojasnitev neravnovesja pri pojavnosti kožnih tumorjev.

Odbor PRAC je ocenil tudi, ali bi z ukrepi lahko zmanjšali tveganje na sprejemljivo raven, vendar na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogel identificirati takšnih ukrepov za populacijo bolnikov, pri kateri bi razmerje koristi in tveganja bilo ugodnejše.

Ob upoštevanju resnih skrbi glede kožnih tumorjev na zdravljeni površini, povezanih z zdravilom Picato, vključno s končnimi rezultati študije LP0041-63, pri kateri ni bilo mogoče identificirati ustreznih ukrepov za zmanjševanje tveganja, in ob upoštevanju nedavno objavljenih rezultatov, ki podpirajo domnevo, da se učinkovitost zdravila Picato ne ohranja s časom, je odbor PRAC ocenil da razmerje med tveganjem in koristjo zdravila Picato ni ugodno za njegovo odobreno indikacijo.

Odbor PRAC je upošteval dvome, ki jih je izrazila delovna skupina za znanstveno svetovanje pri pregledu protokola za randomizirano nadzorovano preskušanje, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, za dodatno raziskovanje malignih bolezni kože in ni prepričan, da bi bilo izvedljivo zaradi zelo velikega vzorca, ki bi bil potreben. Odbor PRAC je sklenil, da zaradi inherentnih omejitev zasnove nerandomizirane študije ne bi zagotovile smiselnih podatkov za odpravo teh pomislekov.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilancijskih podatkov uveden za zdravilo Picato (ingenolmebutat);

- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive informacije, od kliničnih preskušanj in poročil iz obdobja trženja do nekliničnih študij, glede tveganja za kožne tumorje na zdravljenem predelu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Picato (ingenolmebutat).
- odbor PRAC je ocenil, da dokazi za tveganje za maligne bolezni kože pri ingenolmebutatu, iz vseh razpoložljivih podatkov, vključno s statistično pomembnim neravnovesjem pri pojavnosti malignih bolezni kože pri ingenolmebutatu v primerjavi z imikvimodom, ki je bilo potrjeno v končnih rezultatih preskušanja LP0041-63, vzbujajo resne pomisleke glede varnosti.
- Odbor PRAC je upošteval tudi rezultate študije, ki podpirajo predhodno opaženo zmanjšanje učinkovitosti zdravila Picato s časom.
- Odbor PRAC ni mogel identificirati ukrepov za zmanjšanje tveganja za kožne tumorje na predelu zdravljenja na sprejemljivo raven.
- Odbor PRAC ni mogel identificirati nobene podskupine bolnikov, pri kateri bi koristi zdravljenja z zdravilom Picato odtehtale tveganja.

Odbor je posledično presodil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato (ingenolmebutat) ni ugodno.

Odbor PRAC je upošteval sklep Komisije C(2020)856 (končni) z dne 11. februarja 2020, v katerem je umaknjeno dovoljenje za promet za zdravilo Picato na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Ob upoštevanju dejstva, da je omenjeno dovoljenje za promet z zdravilom umaknjeno, se ne priporoča noben ureditven ukrep glede dovoljenja za promet.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Zato je odbor CHMP presodil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravila Picato ni ugodno.

Ob upoštevanju sklepa Komisije C(2020)856 (končnega) z dne 11. februarja 2020, v katerem je na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom umaknjeno dovoljenje za promet za zdravilo Picato, se ne priporoča noben ureditveni ukrep glede dovoljenja za promet z zdravilom.