

Приложение
Научни заключения

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Научни заключения

Още от първоначалната оценка на заявлението за разрешение за употреба на Picato съществуват опасения, че този продукт може да предизвика кожни тумори. През 2017 година информацията за продукта Picato е обновена, за да отрази прекалено големия брой случаи на кожни тумори (кератоакантома (КА)) при употреба на ингенол мебутат (ingenol mebutate) 0,06 % спрямо плацебо.

Освен това при няколко проучвания между ингенол мебутат или свързания с него естер ингенол дизоксат и компаратор или плацебо рамена се забелязва дисбаланс в честотата на туморни образувания в третираната област, касаещи редица типове кожни тумори, включително базалноклетъчен карцином (BCC), болест на Боуен и сквамозноклетъчен карцином (SCC). Няколко обяснения бяха предложени за тези дисбаланси, но не бяха направени категорични заключения. Въпреки това, с оглед на вероятната възможност ингеноловите естери да стимулират туморообразуването при някои пациенти, се наложи да бъде извършено рандомизирано контролирано изпитване (RCT) и неинтервенционално проучване за оценка на безопасността, за да се характеризира този риск и да се гарантира повторно неговата безопасност. След това бяха изразени опасения относно провеждането и финализирането на такова RCT в разумни срокове.

Предвид горепосоченото безпокойство относно потенциалния риск от нов кожен тумор в третираната област и затрудненията при генериране на подходящи данни за премахване на несигурността относно този риск PRAC счита, че трябва да се извърши преглед на всички налични данни, включително от текущи проучвания, както и във връзка с неговото въздействие върху съотношението полза/риск на Picato в разрешеното показание.

Поради това на 3 септември 2019 г. ЕК образува процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 въз основа на данните за лекарствена безопасност и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Picato (ингенол мебутат) и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба (РУ) трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Picato (ингенол мебутат) е разрешен в ЕС по централизираната процедура от ноември 2012 г. за кожно третиране на нехиперкератотична, нехипертрофична актинична кератоза (АК) при възрастни. Ако не се третира АК може да прогресира към злокачествени кожни образувания. Picato 150 микрограма/грам гел е предназначен за приложение върху лицето и скалпа, докато Picato 500 микрограма/грам гел е предназначен за приложение върху тялото и крайниците. Но още от първоначалната оценка на заявлението за разрешение за употреба на Picato съществуват опасения, че продуктът може да предизвика кожни тумори. По тази причина по време на първоначалната оценка на разрешението за употреба, провеждането на изпитване за проучване на дългосрочния риск от SCC в сравнение с имиквимод (LP0041-63), беше възложено на МА.

PRAC взе предвид крайните данни за безопасност от това проучване, както и кумулативен преглед на всички случаи на кожни тумори в клинични изпитвания с ингенол мебутат и данните за кожни тумори от рандомизирани клинични изпитвания с ингенол дизоксат и от доклади от проучвания след пускане на пазара. PRAC също взе предвид неклиничните данни за механизмите, чрез които Picato може да доведе до ускорен растеж или повишена честота на туморите. В допълнение, данните за ефикасност от наскоро публикувано проучване бяха разгледани в контекста на известната ефикасност на Picato (Jansen, 2019).

Значимата статистическа разлика в появата на кожни злокачествени заболявания, по-конкретно сквамозноклетъчен карцином (SCC), между ингенол мебутат и активната контрола (имиквимод),

наблюдавана при междинните резултати от проучването LP0041-63, се потвърждава от крайните резултати (21 срещу 6 случаи на рак), което предизвиква сериозно притеснение. Въпреки че ПРУ предполага, че това може да се обясни с присъщата ефикасност на имиквимод, алтернативна възможност е Picato да не може да предотвратява злокачествени образувания, или защото стимулира злокачествените кожни заболявания, или защото не води до очакваната цел за предотвратяване на развитието на злокачествени образувания, независимо от умереното си действие при актинична кератоза. Освен това имиквимод не е показан за лечението на SCC, при което ефикасността му предстои да бъде доказана. Въпреки че се наблюдава също така и разлика между диклофенак и имиквимод в проучването LEIDA (Gollnick, 2019), разликата е по-ограничена и времето до проява е по-малко показателно, тъй като разликата между двете рамена се появява на по-късен етап. В допълнение на това двете изпитвания не могат да бъдат пряко сравнявани. В рамките на ингенол мебутат при изпитване LP0041-63, кожни злокачествени заболявания са възникнали при мъже на възраст около 70 години, предимно с тип кожа II по Fitzpatrick. Не е имало пациенти с отслабена имунна система.

При обединен анализ на четири 14-месечни изпитвания се установява статистически значима разлика в появата на кожни тумори между ингенол дизоксат и вехикул с разлика в риска от 4,9 % (95 % CI: 2,5 %, 7,3 %). Това се дължи на BBC, болестта на Боуен и SCC. Счита се, че ингенол дизоксат, структурно тясно свързан с ингенол мебутат, има подобна биологична активност с тази на ингенол мебутат, а профилът му на безопасност се счита за подходящ, за да характеризира този на Picato. ПРУ приема, че резултатите могат да бъдат обърквани вследствие на тенденцията да се извършва биопсия на лезии, които рецидивират при пациентите, лекувани с ингенол дизоксат, тъй като тези лезии се възприемат като „резистентни на лечение“, което рутинно изисква биопсия. Тази хипотеза не може да бъде изключена, но стимулирането на туморния растеж от ингенол дизоксат също може да обясни наблюдавания дисбаланс.

При последващите 8-седмични контролирани с вехикул клинични проучвания с ингенол мебутат в третираните области с размер 25 cm² не се установи значима разлика в появата на кожни тумори. Въпреки това при обединен анализ от три клинични изпитвания се установява статистически значима разлика, когато се вземе предвид по-голяма третирана област, като това се дължи на развитието на КА при пациенти с тежко увреждане от слънцето, наблюдавано в проучването LP0105-1020. В дългосрочни, контролирани с вехикул клинични проучвания не се наблюдава съществена разлика в появата на кожни злокачествени заболявания, независимо от продължителността на проследяването или повърхността на третираната област. Като се вземе предвид, че раковите кожни заболявания остават сравнително редки събития, които могат да бъдат трудни за наблюдение, в този контекст се очаква клирънсът на АК лезиите, известни като предракови, от ингенол мебутат, да намали появата на рак на кожата, в сравнение с рамото на вехикула. Въпреки че описаното по-горе отклонение в детекцията не може да бъде изключено, липсата на подобен ефект може също да наведе на мисълта, че ингенол мебутат лекува някои предракови АК лезии, но също така стимулира някои кожни тумори.

Освен това е установено, че наблюдаваният дисбаланс по отношение на кожните тумори може да е свързан с предварително съществуващи SCC лезии, които са „размаскирани“, след като АК е изчистен ефективно с ингенол мебутат. Въпреки това, ако се приеме този механизъм, повишен брой SCC биха били наблюдавани в групите на ингенол мебутат в сравнение с групите с вехикул малко след лечението, което не беше така. В допълнение на това не се наблюдава никакъв ефект на „размаскиране“ с други, по-ефективни АК лечения. На последно място, въпреки присъщите ограничения на съчетаването на резултати от проучвания с различни методологии, е наблюдавано увеличение на злокачествените образувания в третираната област след 4 месеца в групите с ингенол мебутат или ингенол дизоксат в сравнение с вехикул или компараторните

групи. Поради това PRAC счита, че какъвто и да е размаскиращ ефект няма да обясни дисбаланса в появата на кожни тумори.

Мерките за надзор след пускането на пазара редовно отчитат все по-голям брой ракови заболявания на кожата, особено SCC. Съобщени са общо 84 случая на кожен рак. По-голямата част от съобщените кожни злокачествени заболявания са наблюдавани в продължение на по-малко от 4 месеца след лечението с Picato, особено за SCC. Експозицията на пациентите не е оценена и като се имат предвид приблизително 2,8 милиона курса на лечение, това не изглежда по-голямо от известните фонові проценти на тези състояния. При все това данните от случаите след пускане на пазара са трудни за тълкуване поради протопатично систематично отклонение. Освен това е по-малко вероятно да бъдат докладвани събития във връзка с лечение, проведено преди няколко месеца. Следователно, най-надеждната информация е получена от рандомизирани контролирани изпитвания.

Като цяло не могат да бъдат идентифицирани рискови фактори от наличните данни, които биха позволили да се разграничат пациентите в категория с нисък или висок риск от кожни тумори, и по-точно след употреба на ингенол мebutат.

Въз основа на химичната структура на ингенол мebutат не може да бъде изключено, че може да има про-туморогенни свойства. Въпреки че понастоящем не може да бъде идентифициран ясен механизъм за туморно-стимулиращия ефект на ингенол мebutат, не може да бъде изключена протеин киназа C (PKC) /регулацията, целяща понижена експресия на PKC.

В този контекст също така се отбелязва, че наскоро публикувано проучване предоставя допълнителни доказателства за нивото на ефикасност на Picato за 3 месеца (67,3 % клирънс) и 12 месеца (42,9 % клирънс). Наблюдава се висока честота на рецидиви. PRAC отбелязва, че в това проучване ефикасността на Picato е по-ниска от тази на 3 алтернативни лечения (фотодинамична терапия (MAL-PDT), имиквимод и флуороурацил). Авторите отбелязват, че не се съобщават неочаквани токсични събития. Макар да се потвърждава, че проучването вероятно не е проведено с цел да оцени злокачествеността, въз основа на случаите, съобщени в клиничните изпитвания, в които са наблюдавани злокачествени заболявания с ингенол, може да са били очаквани случаи на злокачествено заболяване. В допълнение към фотодинамичната терапия, имиквимод, флуороурацил и диклофенак, PRAC отбелязва, че в случай на криотерапия на изолирани лезии, кюретажът и хирургичната ексцизия представляват ефективни алтернативи на ингенол мebutат.

PRAC отбелязва, че остава известна несигурност по отношение на възможния ефект на отклонението в детекцията, на размаскирането на SCC, на активността на имиквимод върху резултата от LP0041-63, по отношение на времето на задържане в човешката кожа и на механизма на тумор-стимулиращия ефект на ингенол. Както обаче беше обяснено по-горе, нито един от тези възможни ефекти не би бил достатъчен, за да обясни наблюдавания дисбаланс в кожните тумори.

PRAC също така оцени дали мерките биха позволили минимизиране на риска до приемливо ниво. Въз основа на наличните данни обаче, PRAC не може да идентифицира такива мерки или популация от пациенти, при които балансът на ползите и рисковете би бил по-благоприятен.

Като се вземат предвид сериозните опасения по отношение на риска от кожен тумор в третираната област свързан с Picato, включително окончателните резултати от проучването LP0041-63, че не могат да бъдат установени подходящи мерки за минимизиране на риска, и като се има предвид неотдашното публикуване на резултатите, което допълнително потвърждава, че ефикасността на Picato не се поддържа с течение на времето, PRAC счита съотношението полза/риск на Picato за неблагоприятно в разрешеното му показание.

PRAC отбеляза предизвикателствата, изразени от работната група за научно становище, когато преразглежда протокол за рандомизирани контролирани протоколи, предложен от ПРУ, с цел допълнително проучване на риска от злокачествени образувания и дали това би било осъществимо поради много големия обем на извадката, която би била необходима. PRAC счита, че поради присъщите ограничения на дизайна, нерандомизираните проучвания няма да предоставят смислени данни относно въпросните опасения.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, която е в резултат от данните за проследяване на лекарствената безопасност на Picato (ингенол мебутат).
- PRAC прегледа всичката налична информация, от клинични изпитвания, доклади от проучвания след пускане на пазара и неклинични проучвания относно риска от кожни тумори в третираната област при пациенти, лекувани с Picato (ингенол мебутат).
- PRAC счита, че доказателствата за риска от кожни злокачествени образувания с ингенол мебутат от всички налични данни, включително статистически значим дисбаланс в злокачествените кожни образувания с ингенол мебутат, в сравнение с имиквимод, потвърден в окончателните резултати от изпитването LP0041-63, поражда сериозни опасения във връзка с безопасността.
- PRAC също така отбеляза резултатите от проучването в подкрепа на наблюдаваното по-рано намаляване на ефикасността на Picato с течение на времето.
- PRAC не може да определи мерки за свеждане до минимум на риска от кожни тумори в третираната област до приемливо ниво.
- PRAC не може да идентифицира каквато и да е подгрупа от пациенти, при която ползата от лечението с Picato е по-голяма от рисковете.

Вследствие от това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Picato (ингенол мебутат) е неблагоприятно.

PRAC взе под внимание Решение на Комисията C(2020)856 (окончателно) от 11 февруари 2020 г. за оттегляне на разрешението за употреба на Picato по искане на ПРУ. Като се има предвид, че посоченото разрешение за употреба е оттеглено, не се препоръчва никакво регулаторно действие по отношение на разрешението за употреба.

Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Общо заключение

Вследствие от това, CHMP счита, че съотношението полза/риск за Picato е неблагоприятно.

Като се взема предвид Решение C(2020)856 на Комисията (окончателно) от 11 февруари 2020 г. за оттегляне на разрешението за употреба на Picato по искане на ПРУ, не се препоръчват регулаторни действия относно разрешението за употреба.