

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Od momentu oceny wstępnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato pojawiały się obawy, że może on wywoływać nowotwory skóry. W 2017 r. zaktualizowano druki informacyjne produktu leczniczego Picato w celu uwzględnienia zwiększenia występowania nowotworów skóry (rogowiaka kolczystokomórkowego) po zastosowaniu mebutynianu ingenolu w stężeniu 0,06% w porównaniu z placebo.

Ponadto w ramach kilku badań w grupach porównujących mebutynian ingenolu albo jego pochodną estrową dysoksynian ingenolu z lekiem porównawczym lub placebo zaobserwowano nierównowagę w występowaniu nowotworów w leczonym obszarze w zakresie kilku rodzajów nowotworów skóry, w tym raka podstawnokomórkowego, choroby Bowena i raka kolczystokomórkowego. Przedstawiono kilka wyjaśnień takiej nierównowagi, ale nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Mając jednak na względzie realne prawdopodobieństwo, że estry ingenolu mogą sprzyjać występowaniu nowotworów u niektórych pacjentów, zalecono przeprowadzenie badania randomizowanego z grupą kontrolną oraz nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w celu określenia ryzyka i potwierdzenia bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu leczniczego. Pojawiły się wątpliwości co do przebiegu i zakończenia takiego badania randomizowanego z grupą kontrolną w uzasadnionym czasie.

W świetle powyższych wątpliwości dotyczących potencjalnego ryzyka powstania nowego nowotworu skóry w leczonym obszarze oraz trudności w wygenerowaniu danych odpowiednich do weryfikacji niepewności związanej z tym ryzykiem Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) uznał, że należy przeprowadzić kontrolę wszystkich dostępnych danych – w tym danych z trwających badań – i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Picato w zarejestrowanym wskazaniu.

W dniu 3 września 2019 r. Komisja Europejska zainicjowała procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC z wnioskiem o ocenę wpływu omówionych powyżej problemów na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu) i o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Produkt leczniczy Picato (mebutynian ingenolu) dopuszczono do obrotu w UE w ramach procedury scentralizowanej przeprowadzonej w listopadzie 2012 r. ze wskazaniem do leczenia miejscowego rogowacenia słonecznego (starczego; AK), bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych. Nieleczone AK może prowadzić do wystąpienia nowotworów złośliwych skóry. Produkt leczniczy Picato 150 µg/g żelu stosuje się na skórę twarzy i głowy, a produkt leczniczy Picato 500 µg/g żelu – na skórę tułowia i kończyn. Jednak od momentu oceny wstępnego wniosku o dopuszczenie do obrotu pojawiały się obawy, że produkt leczniczy Picato może wywoływać nowotwory skóry. W momencie oceny wstępnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny musiał przeprowadzić badanie w celu określenia długoterminowego ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego w porównaniu z imikwimodem (LP0041-63).

PRAC uwzględnił końcowe dane o bezpieczeństwie stosowania z tego badania, a także omówienie wszystkich przypadków nowotworów skóry w badaniach klinicznych z mebutynianem ingenolu oraz dane dotyczące występowania nowotworów skórnych z randomizowanych badań klinicznych z dysoksynianem ingenolu i dane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. PRAC uwzględnił też dane niekliniczne na temat mechanizmów, przez które stosowanie produktu leczniczego Picato może prowadzić do gwałtownie przyspieszonego wzrostu nowotworów albo zwiększonej zapadalności na

nowotwory. Ponadto w kontekście znanej skuteczności produktu leczniczego Picato uwzględniono dane dotyczące skuteczności, zawarte w niedawno opublikowanych wynikach badania (Jansen, 2019).

Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nowotworu złośliwego skóry, zwłaszcza raka kolczystokomórkowego, pomiędzy mebutynianem ingenolu a lekiem porównawczym (imikwimodem) w wynikach analizy pośredniej w badaniu LP0041-63 potwierdzają wyniki końcowe (21 przypadków nowotworów w porównaniu z 6). Budzi to znaczny niepokój. Choć podmiot odpowiedzialny sugerował, że różnicę tę można tłumaczyć rzeczywistą skutecznością imikwimodu, to istnieje alternatywna możliwość — produkt leczniczy Picato nie zapobiega nowotworom złośliwym, ponieważ sam przyczynia się do występowania nowotworów złośliwych skóry albo jego stosowanie nie pozwala osiągnąć oczekiwanego celu, tj. nie zapobiega rozwojowi takich nowotworów, pomimo umiarkowanego działania w przypadku rogowacenia słonecznego. Ponadto imikwimod nie jest wskazany w leczeniu raka kolczystokomórkowego, czyli nowotworu, w przypadku którego nie wykazano jeszcze skuteczności tego leku. Różnicę między diklofenakiem a imikwimodem zaobserwowano też w badaniu LEIDA (Gollnick, 2019), ale była ona bardziej ograniczona; czas wystąpienia efektów nie pozwala wyciągnąć dalszych wniosków, ponieważ różnica między dwiema grupami pojawiła się w późniejszym okresie. Ponadto tych dwóch badań nie można bezpośrednio ze sobą porównać. W grupie mebutynianu ingenolu w badaniu LP0041-63 nowotwory złośliwe skóry występowały u pacjentów płci męskiej w wieku około 70 lat, w większości przypadków z fototypem skóry II wg skali Fitzpatricka. Żaden pacjent nie miał obniżonej odporności.

W analizie zbiorczej danych z czterech 14-miesięcznych badań stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nowotworów skóry pomiędzy dysoksynianem ingenolu a nośnikiem, a różnica ryzyka wyniosła 4,9% (95% przedział ufności [CI]: 2,5%; 7,3%). Rezultat ten wiąże się z wystąpieniem raka podstawnokomórkowego, choroby Bowena i raka kolczystokomórkowego. Dysoksynian ingenolu jest ściśle związany strukturalnie z mebutynianem ingenolu i uznaje się, że jego aktywność biologiczna jest zbliżona do aktywności mebutynianu ingenolu, a jego profil bezpieczeństwa jest właściwy do scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Picato. Podmiot odpowiedzialny sugerował, że wyniki mogą być zakłócone przez tendencję do wykonywania biopsji zmian, które występują ponownie u osób leczonych dysoksynianem ingenolu — zmiany te uznawane są za odporne na leczenie, więc rutynowo wymagają biopsji. Nie można wykluczyć takiej hipotezy, ale wyjaśnieniem zaobserwowanej nierównowagi mogłoby być też pobudzenie wzrostu nowotworu przez dysoksynian ingenolu.

W 8-tygodniowym badaniu klinicznym mebutynianu ingenolu stosowanego w leczonym obszarze o powierzchni 25 cm² z grupą kontrolną stosującą nośnik nie zauważono istotnych różnic w częstości występowania nowotworów skóry. Biorąc jednak pod uwagę większy obszar skóry, na którym stosowane jest leczenie, w analizie zbiorczej danych z trzech badań klinicznych pojawia się statystycznie istotna różnica, wynikająca z rozwoju rogowaka kolczystokomórkowego u pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami wywołanymi promieniowaniem słonecznym w badaniu LP0105-1020. W długoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosującą nośnik nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu nowotworów złośliwych skóry — niezależnie od długości okresu obserwacji kontrolnej ani wielkości powierzchni obszaru leczenia. W tym kontekście potwierdzenie, że nowotwory skóry to względnie rzadkie zdarzenia, może być trudne, ponieważ oczekuje się, że likwidacja rogowacenia słonecznego (starczego), który jest stanem przednowotworowym, na skutek stosowania mebutynianu ingenolu zmniejszy częstość występowania nowotworów skóry w porównaniu z grupą stosującą nośnik. Choć nie można wykluczyć wystąpienia opisanego powyżej błędu systematycznego z diagnozowania, to brak takiego działania może też sugerować, że mebutynian ingenolu leczy niektóre przednowotworowe zmiany związane z rogowaceniem słonecznym, ale jednocześnie przyczynia się do występowania nowotworów skóry.

Argumentowano także, że obserwowane różnice w występowaniu nowotworów skóry mogą być powiązane z demaskacją istniejących zmian kolczystokomórkowych po skutecznym zwalczeniu AK za pomocą mebutynianu ingenolu. Przy założeniu takiego mechanizmu w grupach mebutynianu ingenolu zauważono by wyższy w porównaniu z grupami nośnika odsetek występowania raka kolczystokomórkowego krótko po zastosowaniu leczenia. Taka obserwacja nie miała jednak miejsca. Ponadto w związku ze stosowaniem innych, skuteczniejszych terapii AK nie obserwowano efektu demaskacji. Wreszcie – pomimo nieodłącznych ograniczeń wynikających z łączenia wyników badań prowadzonych różnymi metodami – zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych skóry w leczonym obszarze zauważono po 4 miesiącach w grupach mebutynianu ingenolu albo dysoksynianu ingenolu w porównaniu z grupami nośnika albo komparatora. Dlatego PRAC uznał, że jakkolwiek efekt demaskacji nie tłumaczy różnic w występowaniu nowotworów skóry.

W obserwacjach po wprowadzeniu do obrotu stale zgłaszano coraz więcej przypadków nowotworów skóry, zwłaszcza raka kolczystokomórkowego. Łącznie zgłoszono 84 przypadki nowotworów skóry. Większość zgłoszonych przypadków nowotworów złośliwych skóry, a zwłaszcza raka kolczystokomórkowego, zaobserwowano w ciągu mniej niż 4 miesięcy od zastosowania leczenia produktem Picato. Choć nie oszacowano narażenia pacjentów, to przy uwzględnieniu podania 2,8 miliona cykli leczenia nie wydaje się, by taki wynik przewyższał podstawowe częstości występowania tych chorób. Jednak dane dotyczące przypadków występujących po wprowadzeniu do obrotu są trudne do zinterpretowania ze względu na błąd związany z wykrywaniem czynników stymulujących. Ponadto mniej prawdopodobne jest zgłaszanie zdarzeń związanych z leczeniem zastosowanym kilka miesięcy wcześniej. Zatem najbardziej wiarygodne dane pochodzą z badań randomizowanych z grupą kontrolną.

Ogólnie na podstawie dostępnych danych nie można zidentyfikować czynników ryzyka, które pozwoliłyby podzielić pacjentów na kategorie niskiego albo wysokiego ryzyka wystąpienia nowotworów skóry, zwłaszcza po zastosowaniu mebutynianu ingenolu.

Struktura chemiczna mebutynianu ingenolu nie pozwala wykluczyć jego właściwości sprzyjających powstawaniu nowotworów. Mimo że obecnie nie można określić jasnego mechanizmu przyczyniania się mebutynianu ingenolu do występowania nowotworów, to nie da się wykluczyć udziału kinazy białkowej C (PKC)/regulacji ekspresji PKC w dół.

W tym kontekście należy też zauważyć, że niedawno opublikowane wyniki badania dostarczają nowych dowodów na poziom skuteczności produktu leczniczego Picato po 3 miesiącach (ustępowanie 67,3% zmian) oraz 12 miesiącach (ustępowanie 42,9% zmian). Obserwuje się wysoki wskaźnik nawrotów. PRAC zauważył, że w tym badaniu skuteczność produktu leczniczego jest niższa od skuteczności trzech alternatywnych sposobów leczenia (terapii fotodynamicznej [MAL-PDT], imikwimodu i fluorouracylu). Autorzy informują, że nie zgłoszono przypadków nieoczekiwanych działań toksycznych. Mimo potwierdzenia, że badanie prawdopodobnie nie było w stanie dokonać oceny występowania nowotworów złośliwych, to na podstawie zapadalności określonej w badaniach klinicznych ingenolu, w których obserwowano wystąpienie takich zmian, pojawienie się nowotworów złośliwych mogło być oczekiwane. PRAC zauważył, że poza terapią fotodynamiczną, imikwimodem, fluorouracylem i diklofenakiem inne niż mebutynian ingenolu, skuteczne metody leczenia izolowanych zmian obejmują krioterapię, łyżeczki i wycięcie chirurgiczne.

PRAC zauważył też, że pozostają pewne wątpliwości dotyczące możliwego wystąpienia błędu systematycznego z diagnozowania, skutków demaskacji zmian kolczystokomórkowych, wpływu aktywności imikwimodu na wyniki badania LP0041-63, czasu retencji w skórze człowieka i mechanizmu odpowiedzialnego za przyczynianie się ingenolu do występowania nowotworów. Jak jednak objaśniono powyżej, żadne z tych możliwych działań nie wyjaśnia wystarczająco zaobserwowanych różnic w występowaniu nowotworów skóry.

PRAC ocenił też, czy wprowadzenie odpowiednich działań pozwoliłoby ograniczyć ryzyko do akceptowalnego poziomu. Na podstawie dostępnych danych PRAC nie mógł jednak zidentyfikować takich działań ani populacji pacjentów, w których stosunek korzyści do ryzyka byłby bardziej korzystny.

Uwzględnivszy poważne wątpliwości dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworu skóry w obszarze leczenia produktem Picato, a także wyniki końcowe badania LP0041-63, brak możliwości identyfikacji działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka i niedawno opublikowane wyniki potwierdzające dodatkowo, że skuteczność produktu leczniczego Picato nie utrzymuje się z czasem, PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku zarejestrowanego wskazania produktu Picato jest niekorzystny.

PRAC zwrócił uwagę na wyzwania wskazane przez grupę roboczą ds. doradztwa naukowego podczas weryfikacji protokołu randomizowanego badania z grupą kontrolną, zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny w celu dalszego zbadania ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, i zakwestionował wykonalność takiego badania z powodu konieczności zastosowania bardzo dużej wielkości próby. PRAC uznał, że ze względu na nieodłączne ograniczenia metodyki badania nierandomizowane nie dostarczą znaczących danych w kontekście wyjaśnianych wątpliwości.

Powody zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu) procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- PRAC ocenił wszystkie dostępne informacje pochodzące z badań klinicznych, raportów po wprowadzeniu do obrotu i badań nieklinicznych – dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworów skóry w leczonym obszarze w przypadku pacjentów stosujących produkt Picato (mebutynian ingenolu).
- PRAC uznał, że dowody na występowanie ryzyka wywoływania przez mebutynian ingenolu nowotworów złośliwych skóry, wynikające ze wszystkich dostępnych danych i obejmujące istotną statystycznie nierównowagę w występowaniu nowotworów złośliwych skóry pomiędzy mebutynianem ingenolu a imikwimodem, potwierdzone w końcowych wynikach badania LP0041-63, budzą poważne zastrzeżenia co do bezpieczeństwa.
- PRAC uwzględnił też wyniki badania potwierdzające uprzednio zaobserwowany spadek skuteczności produktu Picato z czasem.
- PRAC nie był w stanie zidentyfikować działań pozwalających zminimalizować ryzyko wystąpienia nowotworów skóry w leczonym obszarze do akceptowalnego poziomu.
- PRAC nie mógł zidentyfikować żadnej podgrupy pacjentów, w której korzyści z leczenia produktem Picato przewyższałyby ryzyko.

W związku z tym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu) nie jest korzystny.

PRAC uwzględnił decyzję Komisji C(2020)856 (kończącą) z dnia 11 lutego 2020 r., cofającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Picato na żądanie podmiotu odpowiedzialnego. Ponieważ wycofano wspomniane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nie zaleca się podejmowania żadnych działań regulacyjnych dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw wydanego zalecenia.

Wniosek ogólny

W związku z tym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Picato nie jest korzystny.

Po uwzględnieniu decyzji Komisji C(2020)856 (final) z dnia 11 lutego 2020 r., cofającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Picato na żądanie podmiotu odpowiedzialnego, nie zaleca się podejmowania żadnych działań regulacyjnych dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu