

I lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Picato omadust tekitada nahakasvajaid arvestati müügiloo taotluse esmasel hindamisel. 2017. aastal uuendati Picato tooteteavet, et kajastada nahakasvajate (keratoakantoom) suuremat esinemist 0,06% ingenoolmebutaadi manustamisel võrreldes platseeboga.

Lisaks täheldati mitmete nahakasvajatuüpide, sealhulgas basaarakulise kartsinoomi (BCC), Bowenitõve ja lamerakk-kartsinoomi (SCC) uuringute puhul erisugust kasvajate esinemissagedust ravipiirkonnas ingenoolmebutaadi või sellega seotud estri, ingenooldisoksaadi ning võrdlus- või platseeborühmade vahel. Sellist erinevat esinemissagedust seletati mitmel moel, kuid kindlaid järeldusi ei olnud võimalik teha. Siiski, arvestades mõistlikku võimalust, et ingenooli estrid võivad mõnel patsiendil kasvajate teket soodustada, tehti selle riski iseloomustamiseks ja pikaajalise ohutuse kinnitamiseks randomiseeritud kontrollitud uuring (RCT) ja mittesekkuv ohutusuuring. Probleemi nähti aga sellise randomiseeritud kontrollitud uuringu korraldamises ja lõpuleviimises mõistliku aja jooksul.

Arvestades ülaltoodud muret seoses uue nahakasvaja võimaliku tekkeriskiga ravipiirkonnas ja raskusi asjakohaste andmete kogumisel selle riskiga seotud ebakindluse vähendamiseks, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõik olemasolevad andmed, sealhulgas käimasolevate uuringute andmed ja nende mõju Picato kasulikkuse ja riski suhtele, tuleb heakskiidetud näidustuse korral läbi vaadata.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 3. septembril 2019 ravimiohutuse järelevalvemeetmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju Picato (ingenoolmebutaat) kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohane müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Euroopa Komisjon palus ka Euroopa Raviameti hinnangut, kas rahvatervise kaitsmiseks on vaja ajutisi meetmeid.

Praegune soovitus kehtib ainult ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud ingenoolmebutaadi kasutamise ajutiste meetmete kohta, mis põhinevad soovituse ajal olemas olnud andmetel. Need ajutised meetmed ei piira praegu toimuva määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase läbivaatamise tulemusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Picato (ingenoolmebutaat) sai Euroopa Liidus müügiloo tsentraliseeritud menetluse kohaselt novembris 2012 täiskasvanute mittehüperkeratootilise, mittehüperatroofilise aktiivse keratoosi raviks. Picato 150 µg/g geeli kasutatakse näol ja peanahal; Picato 500 µg/g geeli kasutatakse kerel ja jäsemetel. Picato omadust tekitada nahakasvajaid arvestati müügiloo taotluse esmasel hindamisel ning asjakohase müügiloo jaoks määrati uuring, et uurida lamerakk-kartsinoomi pikaajalist riski võrreldes imikvimoodiga (LP0041-63).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas uuringu lõplikke ohutusandmeid ja kõigi nahakasvajate juhtumite kumulatiivset ülevaadet ingenoolmebutaadiga tehtud kliinilistes uuringutes ning randomiseeritud kliinilistest uuringutest saadud nahakasvajate andmeid ingenooldisoksaadi kasutamisel ja turustamisjärgsete aruannete andmeid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ka mittekliinilisi andmeid mehhanismide kohta, mille abil Picato võib põhjustada kasvajate kiirenenud arengut või suurendada esinemissagedust. Lisaks arvestati Picato teadaoleva efektiivsuse kontekstis ühe hiljuti avaldatud uuringu efektiivsusandmeid (Jansen, 2019).

Uuringu LP0041-63 vahetulemustes täheldatud olulist statistilist erinevust naha pahaloolumuliste kasvajate esinemises ingenoolmebutaadi ja aktiivse kontrolli (imikvimood) puhul kinnitati lõplike tulemustega (21 vs. 6 vähijuhtumit), mis on suur probleem. Ehkki müügiloo hoidja võib seda selgitada imikvimoodi loomuliku efektiivsusega, on teine võimalus see, et Picato ei suuda pahaloolumulisi kasvajaid ära hoida kas seetõttu, et see soodustab naha pahaloolumuliste kasvajate teket, või kuna

vaatamata mõõdukale toimele aktiivse keratoosi suhtes ei ole Picato abil võimalik saavutada soovitud eesmärki, s.o ära hoida naha pahaloormuliste kasvaja arengut. Ehkki LEIDA-uuringus täheldati erinevust ka diklofenaki ja imikvimoodi vahel (Gollnick, 2019), oli erinevus piiratud ja ilmumise aeg pole nii selge, kuna kahe rühma erinevus ilmnis hilisemas etapis ning katseid ei saa otseselt võrrelda.

14 kuud kestnud uuringute koondanalüüsis täheldati olulist statistilist erinevust nahakasvajate esinemises ingenooldisoksaadi ja vehiikuli vahel; riskide erinevus oli 4,9% (95% CI: 2,5%, 7,3%).

Uuritavad haigused olid basaarakuline kartsinoom, Bowen'i tõbi ja lamerakk-kartsinoom.

Ingenooldisoksaat on väga sarnane ingenoolmebutaadile ja selle ohutusprofiili peetakse asjakohaseks, et kirjeldada Picato ohutusprofiili. Müügiloo hoidja väitis, et tulemusi võivad rikkuda võimalikud biopsiakahjustused, mis korduvad ingenooldisoksaadiga ravitud isikutel, kuna neid kahjustusi peetakse ravi suhtes resistentseteks, mistõttu tehakse tavaliselt biopsia. Seda hüpoteesi ei saa välistada, kuid kasvaja kasvu stimuleerimine ingenooldisoksaadiga võib samuti selgitada täheldatud erinevust.

8-nädalastes järelvaatlusega vehiikulkontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati ingenoolmebutaati, ei tuvastatud olulist erinevust nahakasvajate esinemises. Kui arvestada suuremat ravipiirkonda, tuvastati kolme kliinilise uuringu, kus uuriti uuringus LP0105-1020 tuvastatud keratoakantoomi arengut tugeva päikesekahjustusega patsientidel, koondanalüüsis märkimisväärne statistiline erinevus. Pikaajalistes vehiikulkontrolliga kliinilistes uuringutes ei täheldatud naha pahaloormuliste kasvaja esinemises olulist erinevust vaatamata järelvaatluse kestusele või ravipinna suurusele. Arvestades, et nahavähid on endiselt suhteliselt haruldased ja neid võib selles kontekstis olla keeruline jälgida, eeldatakse, et teadaolevalt vähieelsete keratoakantoomikahjustuste kliirens ingenoolmebutaadi abil vähendab nahavähkide esinemist võrreldes vehiikulrühmaga. Sellise mõju puudumine võib samuti viidata sellele, et ingenoolmebutaat ravib mõnda vähieelset keratoakantoomikahjustust, kuid soodustab ka mõne nahakasvaja teket, kui rühmade vaatlusel ei olnud tuvastamise nihet.

Ravimiloo andmise järgse järelevalve käigus on pidevalt teatatud nahavähkide, eelkõige lamerakk-kartsinoomi arvu suurenemisest. Kokku teatati 84 nahavähijuhtumist. Enamikku teatatud naha pahaloormulistest kasvajatest, eelkõige lamerakk-kartsinoomi, täheldati vähem kui nelja kuu jooksul pärast Picato-ravi. Ehkki ei hinnatud patsientide kokkupuudet, ei näi see olevat suurem kõnealuste haigusseisundite registreeritud taustmäärade, arvestades 2,8 miljonit ravikuuri.

Ehkki kindlat mehhanismi, mis selgitaks ingenoolmebutaadi kasvaja teket soodustavat mõju, ei ole kindlaks tehtud, ei saa välistada proteiinkinaas C-d (PKC) ja/või PKC ekspressiooni alareguleerimist.

Sellega seoses tuleb veel märkida, et hiljuti avaldatud uuringus pakutakse täiendavaid tõendeid Picato efektiivsuse kohta 3. kuul (67,3% kliirens) ja 12. kuul (42,9% kliirens). Täheldatud on suurt kordumise määra. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et selles uuringus on Picato efektiivsus väiksem kui kolme alternatiivse ravi (fotodünaamiline ravi (MAL-PDT), imikvimood ja fluorouratsiil) efektiivsus. Autorid märkisid, et ootamatutest toksilistest toimetest ei teatatud. Ehkki tõenäoliselt polnud mainitud uuringus pahaloormulisi kasvajaid võimalik hinnata, võinuks sellistes kliinilistes uuringutes, kus ingenooli kasutamisega on täheldatud pahaloormuliste kasvaja teket, teatatud esinemissageduste põhjal eeldada pahaloormuliste kasvaja esinemist. Lisaks fotodünaamilisele ravile, imikvimoodile, fluorouratsiilile ja diklofenakile märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et isoleeritud kahjustuste korral on krüoteraapia, emakaõõne abrasioon ja ekstsisioonioperatsioon tõhusad alternatiivid ingenoolmebutaadile.

Kokku oli üksikasjalik analüüs saadaval 14 müügiloo hoidja sponsitud kliinilise uuringu kohta ning endiselt on palju määramatust, nagu näiteks võimalik tuvastamise nihe, maskeeriv toime, imikvimoodi aktiivsuse mõju uuringu LP0041-63 leiule, inimese nahas retentsiooni aeg ja ingenooli kasvajat soodustava toime mehhanism.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et 9. jaanuaril 2020 saatis Picato Euroopa Komisjonile taotluse oma müügiloa tühistamiseks. Müügiloa hoidja väitis, et see taotlus põhineb ärilistel kaalutlustel.

Arvestades süvenevat muret võimaliku nahakasvajariski pärast Picatoga seotud ravipiirkonnas, sealhulgas uuringu LP0041-63 lõpptulemusi, ja hiljutisi tulemusi, mis täiendavalt kinnitavad, et Picato efektiivsus ei säili aja jooksul, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ettevaatusabinõuna müügiloa ajutist peatamist, kuni läbivaatamine veel kestab.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee ajutise soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast ravimiohutuse järelevalve andmetest tulenevat menetlust, eelkõige vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed Picato (ingenoolmebutaat) suhtes, ning võttis arvesse direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 116 sätestatud aluseid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi komiteele praegu kliiniliste uuringute, turustamisjärgsete aruannete ja mittekliiniliste uuringute põhjal kättesaadava teabe nahakasvajariski kohta ravipiirkonnas Picatoga (ingenoolmebutaat) ravitavatel patsientidel. Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee teadmiseks müügiloa hoidja taotluse müügiloa tagasivõtmiseks.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas murettekitavaks tõendusmaterjali naha pahaloomuliste kasvaja kohta, mis on saadud kõigist kättesaadavatest andmetest ingenoolmebutaadi kohta, sealhulgas statistiliselt olulist erinevust naha pahaloomuliste kasvaja esinemises ingenoolmebutaadi ja imikvimoodi kasutamisel, mida täheldati uuringu LP0041-63 vahetulemustes ja kinnitati lõplikes uuringutulemustes.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas täiendavat ebakindlust seoses ingenooli kasvaja teket soodustava toimetehhanismiga.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et hiljutised uuringutulemused kinnitavad veelgi, et Picato efektiivsus ei säili aja jooksul.
- Seega, arvestades suurenevat muret Picatoga potentsiaalselt seotud suure nahakasvajaohu pärast, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajutiselt ettevaatusabinõuna, et patsiente ei tohiks enam Picatoga ravida, kuni läbivaatamine veel kestab.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas seetõttu, et ravimi Picato (ingenoolmebutaat) kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovitas komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt Picato (ingenoolmebutaat) müügiloa ajutiselt peatada.