

Lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Alates Picato müügiloo taotluse esmakordsest hindamisest on olnud kahtluseid, et ravim võib põhjustada nahakasvajaid. 2017. aastal uuendati Picato ravimiteavet, et kajastada nahakasvajate (keratoakantoom) suuremat esinemist 0,06% ingenoolmebutaadi kasutamisel võrreldes platseeboga.

Lisaks täheldati mitmes uuringus mitme nahakasvajatuübi, sealhulgas basaarakulise kartsinoomi, Bowen'i tõve ja lamerakk-kartsinoomi erisugust kasvajate esinemissagedust ravitavas piirkonnas ingenoolmebutaadi või sellega seotud estri, ingenooldisoksaadi ning võrdlus- või platseeborühmade vahel. Sellise erineva esinemissageduse selgituseks pakuti mitut varianti, 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 ja mittesekkuv ohutusuuring. Probleemi nähti aga sellise randomiseeritud kontrollitud uuringu korraldamises ja lõpuleviimises mõistliku aja jooksul.

Arvestades eespool esitatud muret seoses uue nahakasvaja võimaliku tekkeriskiga ravitavas piirkonnas 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 heakskiidetud näidustuse korral, tuleb läbi vaadata.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 3. septembril 2019 ravimiohutuse järelevalve andmete 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.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Picato (ingenoolmebutaat) sai Euroopa Liidus müügiloo tsentraliseeritud menetluse kohaselt novembri 2012 täiskasvanute mittehüperkeratootilise, mittehüpertroofilise aktiinilise keratoosi raviks. Ravimata aktiiniline keratoos võib areneda pahaloolumuliseks nahakasvajaks. Picato 150 µg/g geeli kasutatakse näol ja peanahal; Picato 500 µg/g geeli kasutatakse kerel ja jäsemetel. Alates Picato müügiloo taotluse esmakordsest hindamisest on olnud kahtluseid, et ravim võib põhjustada nahakasvajaid. Müügiloo esmakordsel taotlemisel pandi müügiloo hoidjale kohustus korraldada uuring lamerakk-kartsinoomi pikaajalise riski hindamiseks 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, eriti lamerakk-kartsinoomi esinemises ingenoolmebutaadi ja aktiivse kontrolli (imikvimood) puhul kinnitati lõplike tulemustega (vastavalt 21 ja 6 vähijuhtumit), mis on suur probleem. Ehkki müügiloo hoidja arvates 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 aktiinilise keratoosi suhtes ei ole Picato abil võimalik saavutada soovitud eesmärki, s.o ära hoida naha pahaloolumuliste kasvajate arengut. Imikvimood ei ole näidustatud lamerakk-kartsinoomi raviks – ravimi efektiivsus sellel näidustusel ei ole tõendatud. Ehkki LEIDA-uuringus täheldati erinevust ka diklofenaki ja imikvimoodi

vahel (Gollnick, 2019), oli erinevus piiratum ja ilmnemise aeg ei ole nii selge, kuna kahe rühma erinevus ilmnes hilisemas etapis. Peale selle ei ole neid uuringuid võimalik otseselt võrrelda. Uuringu LP0041-63 ingenoolmebutaadi uuringuharus esinesid naha pahaloomulised kasvaja ligikaudu 70aastastel, peamiselt Fitzpatricku II nahatüübiga meespatsientidel. Ükski patsient ei olnud immuunkomprimeeritud.

14 kuud kestnud uuringute koondanalüüsis täheldati olulist statistilist erinevust nahakasvajate esinemises ingenooldisoksaadi ja vehiikuli vahel; riskide erinevus oli 4,9% (95% usaldusvahemik: 2,5%; 7,3%). Uuritavad haigused olid basaalarakuline kartsinoom, Bowen'i tõbi ja lamerakk-kartsinoom. Ingenooldisoksaadil, mis on struktuurselt väga sarnane ingenoolmebutaadiga, arvatakse olevat samasugused bioloogilised toimed nagu ingenoolmebutaadiga ning selle ohutusprofiili peetakse asjakohaseks ka Picato ohutusprofiili iseloomustamisel. Müügiloo hoidja väitis, et tulemusi võib rikkuda kalduvus võtta biopsiaid ingenooldisoksaadiga ravitud isikutel uuesti tekkivatest kolletest, sest neid koldeid peetakse ravi suhtes resistentseteks ja see on rutiinne biopsia võtmise näidustus. Seda hüpoteesi ei saa välistada, kuid kasvaja kasvu stimuleerimine ingenooldisoksaadiga võib samuti selgitada täheldatud erinevust.

8nädalastes vehiikuliga kontrollitud kliinilistes jälgimisuuringutes, kus kasutati ingenoolmebutaati 25 cm² suuruses ravitavas piirkonnas, ei tuvastatud olulist erinevust nahakasvajate esinemises. Kui arvestada suuremat ravitavat piirkonda, tuvastati kolme kliinilise uuringu, kus uuriti uuringus LP0105-1020 tuvastatud keratoakantoomi arengut tugeva päikesekahjustusega patsientidel, koondanalüüsis statistiliselt oluline erinevus. Pikaajalistes vehiikuli kontrolliga kliinilistes uuringutes ei täheldatud naha pahaloomuliste kasvaja esinemissageduses olulist erinevust, sõltumata jälgimisperioodi kestusest või ravitava pinna suuruselt. Arvestades, et nahavähid on endiselt suhteliselt haruldased ja neid võib selles kontekstis olla keeruline jälgida, eeldatakse, et teadaolevalt vähieelsete keratoakantoomi kollete kadumine ingenoolmebutaadi abil vähendab nahavähkide esinemist võrreldes vehiikuli rühmaga. Kuigi eespool kirjeldatud sagedasema tuvastamisega seotud tulemuste nihke olemasolu ei saa välistada, siis selle puudumine näitaks, et ingenoolmebutaat ravib mõned vähieelsed aktiivse keratoosi kolded välja, kuid soodustab samas ka nahakasvajate teket.

Arvati ka, et täheldatud erinevus nahakasvajate esinemissageduses võib olla seotud juba olemas olevate lamerakk-kartsinoomi kolletega, mis muutuvad nähtavaks pärast seda, kui aktiivne keratoos on ingenoolmebutaadiga ravitud. Kui oletada selle mehhanismi olemasolu, täheldataks ingenoolmebutaadi rühmades vehiikuli rühmadega võrreldes lamerakk-kartsinoomi esinemissageduse suurenemist kohe pärast ravi, kuid nii see ei ole. Peale selle ei ole sellist kasvaja nähtavaks muutumise efekti täheldatud teiste, tõhusamate aktiivse keratoosi ravimeetodite korral. Vaatamata erinevate meetodikatega tehtud uuringute tulemuste kombineerimisele omastele piirangutele täheldati pärast 4 kuud ingenoolmebutaadi või ingenooldisoksaadi rühmades vehiikuli rühmade või võrdlusrühmadega võrreldes naha pahaloomuliste kasvaja esinemissageduse suurenemist ravitavas piirkonnas. Seega oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et kasvaja nähtavaks muutumise toimega ei saa selgitada nahakasvajate esinemissageduse erinevusi.

Turustamisjärgse järelevalve käigus on järjekindlalt teatatud nahavähkide, eelkõige lamerakk-kartsinoomi juhtude arvu suurenemisest. Kokku on teatatud 84 nahavähijuhtumist. Enamikku teatatud naha pahaloomulistest kasvajatest, eelkõige lamerakk-kartsinome, täheldati vähem kui 4 kuu jooksul pärast Picato-ravi. Ehkki patsientide ekspositsiooni ei hinnatud, ei näi see hinnanguliselt seni kasutatud 2,8 miljonit ravikuuri arvestades olevat suurem kui nende seisundite teadaolevad tavapärased esinemissagedused. Turustamisjärgse perioodi juhtude andmeid on keerukas tõlgendada, sest esineb nihe haigusseisundite sagedama teatamise suunas. Peale selle on vähem tõenäoline, et teatatakse tüsistustest, mis on tekkinud seoses mitu kuud varem manustatud raviga. Seega saadakse kõige usaldusväärsemad andmed randomiseeritud kontrollitud uuringutest.

Olemasolevate andmete alusel ei olnud võimalik tuvastada riskitegureid, mille järgi oleks võimalik patsiendid jagada spetsiifiliselt ingenoolmebutaadi kasutamise seotud nahakasvajate väikese või suure tekkeriski rühmadesse.

Ingenoolmebutaadi keemilise struktuuri põhjal ei ole võimalik välistada prokartsinogeensete omaduste olemasolu. Ehkki kindlat mehhanismi, mis selgitaks ingenoolmebutaadi kasvajate teket soodustavat efekti, ei ole praegu võimalik tuvastada, ei saa välistada proteiinkinaasi C seotust ja/või proteiinkinaasi C ekspressiooni allareguleerimist.

Sellega seoses tuleb veel märkida, et hiljuti avaldatud uuringus on selgunud täiendavaid tõendeid Picato efektiivsuse kohta 3. kuul (67,3% kollete kadumine) ja 12. kuul (42,9% kollete kadumine). Täheldatud on suurt kordumise määra. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et selles uuringus on Picato vähem efektiivne kui kolm muud ravimeetodit (fotodünaamiline ravi (MAL-PDT), imikvimood ja fluorouratsiil). Autorid märkisid, et ootamatutest toksilistest toimetest ei teatatud. Ehkki tõenäoliselt ei olnud nimetatud uuring kujundatud pahaloomuliste kasvajate hindamiseks, võinuks sellistes kliinilistes uuringutes, kus ingenooli kasutamise seoses on täheldatud pahaloomuliste kasvajate teket, teatatud esinemissageduste põhjal eeldada pahaloomuliste kasvajate esinemist. Lisaks fotodünaamilisele ravile, imikvimoodile, fluorouratsiilile ja diklofenakile märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et isoleeritud kollete korral on nii krüoteraapia, abrasioon kui ka ekstsisioon efektiivsed alternatiivid ingenoolmebutaadile.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et püsib teatud ebakindlus seoses nihkega suurema tuvastamise suunas, olemasolevate lamerakk-kartsinoomi kollete ravijärgse nähtavale ilmumisega, imikvimoodi toimega uuringu LP0041-63 tulemustele, retentsioonijaga inimese nahas ning ingenooli kasvajat soodustava mehhanismiga. Kuid nagu eespool selgitatud, ei ole mitte ükski nendest võimalikest toimetest piisav nahakasvajate esinemissageduse täheldatud erinevuse selgitamiseks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindas ka meetmeid, mis võimaldaksid minimeerida riski vastuvõetavale tasemele. Olemasolevatele andmetele tuginedes ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada selliseid meetmeid ega patsiendipopulatsiooni, kellel kasulikkuse ja riski tasakaal oleks soodsam.

Arvestades suurt probleemi seoses nahakasvajate riskiga Picatoga ravitavas piirkonnas, sealhulgas uuringu LP0041-63 lõplikke tulemusi; asjaolu, et ei suudetud tuvastada asjakohaseid riski minimeerimise meetmeid, ning võttes arvesse hiljuti avaldatud tulemusi, mis näitavad täiendavalt, et Picato efektiivsus aja jooksul väheneb, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et Picato kasulikkuse ja riski tasakaal on heaks kiidetud näidustustel ebasoodne.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ära teaduslase nõuandva töörühma väljendatud probleemid müügiloa hoidja poolt naha pahaloomuliste kasvajate riski täiendavaks uurimiseks välja pakutud randomiseeritud kontrollitud uuringu protokollil läbivaatamisel ja selle teostatavuse üle otsustamisel, arvestades selleks vajalikku väga suurt uuringurühma. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et arvestades disainile omaseid piiranguid, ei ole mitterandomiseeritud uuringutega võimalik saada tähenduslikke andmeid käsitletava küsimuse lahendamiseks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal algatatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Picato (ingenoolmebutaat) kohta;

- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad kliiniliste uuringute, turustamisjärgsete aruannete ja mittekliiniliste uuringute andmed nahakasvajate riski kohta ravitavas piirkonnas Picatoga (ingenoolmebutaat) ravitavatel patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et kõikidele kättesaadavatele andmetele tuginev tõendusmaterjal ingenoolmebutaadiga seotud naha pahaloomuliste kasvajate riski kohta, sealhulgas uuringu LP0041-63 lõplike tulemustega kinnitatud naha pahaloomuliste kasvajate statistiliselt oluline erinevus ingenoolmebutaadi rühmas võrreldes imikvimoodiga, tõstatab suuri ohutusküsimusi;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ära ka uuringutulemused, mis toetasid juba varem täheldatud Picato efektiivsuse vähenemist aja jooksul;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud tuvastada meetmeid, millega minimeerida nahakasvajate riski vastuvõetavale tasemele;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud tuvastada patsientide alarühma, kelle puhul Picatoga ravi kasulikkus ületab raviga seotud riskid;

seega järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimi Picato (ingenoolmebutaat) kasulikkuse ja riski suhe on ebasoodne.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks komisjoni 11. veebruari 2020. aasta otsuse C(2020)856 (lõplik), mille kohaselt võeti müügiloa hoidja taotlusel tagasi Picato müügiluba. Arvestades seda, et asjaomane müügiluba on tagasi võetud, ei soovitata müügiloga seotud regulatiivseid meetmeid.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Üldine järeldus

Sellest tulenevalt on inimravimite komitee arvamisel, et Picato kasulikkuse ja riski suhe on ebasoodne.

Võttes arvesse 11. veebruari 2020. aasta komisjoni otsust C(2020)856 (final), mille kohaselt võeti müügiloa hoidja taotlusel tagasi Picato müügiluba, ei soovitata müügiloga seotud regulatiivseid meetmeid.