

Liite I

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Picaton alkuperäisen myyntilupahakemuksen arvioinnin yhteydessä pohdittiin, voiko Picato aiheuttaa ihokasvaimia. Vuonna 2017 Picaton valmistetietoja päivitettiin lisäämällä niihin maininta siitä, että ingenolimebutaatin yhteydessä esiintyi enemmän (0,06 %) ihokasvaimia (keratoakantoomaa) lumelääkkeeseen verrattuna.

Lisäksi kasvainten ilmaantuvuudessa hoidetulla alueella todettiin useissa tutkimuksissa epätasapainoa ingenolimebutaatin tai siihen liittyvän esterin, ingenolidisoksaatin, ja vertailulääke- tai lumelääkeryhmien välillä monien eri ihokasvaintyyppien, kuten tyvisolusyövän, Bowenin taudin ja levyepiteelisyövän, osalta. Tälle epätasapainolle ehdotettiin useita selityksiä, mutta pitäviä päätelmiä ei voitu tehdä. Koska on perustellusti mahdollista, että ingenolin esterit voivat edistää kasvainten ilmaantumista joillakin potilailla, määrättiin tehtäväksi satunnaistettu kontrolloitu tutkimus ja ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus, jotta voitaisiin luonnehtia riskiä ja saada varmuus lääkevalmisteen pitkäaikaisesta turvallisuudesta. Siitä, voidaanko satunnaistettu kontrolloitu tutkimus tehdä ja saada valmiiksi kohtuullisessa ajassa, esitettiin huolenaiheita.

Kun otetaan huomioon edellä mainittu huolenaihe mahdollisesta riskistä, joka liittyy uuden ihokasvaimen ilmaantumiseen hoidettavalle alueelle, ja koska on vaikeaa tuottaa sellaista tietoa, jonka avulla tähän riskiin liittyvää epävarmuutta voitaisiin hälventää, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että on arvioitava kaikki saatavilla olevat tiedot, myös meneillään olevista tutkimuksista saatavat, ja niiden vaikutus Picaton hyöty-riskisuhteeseen hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Siksi Euroopan komissio aloitti 3. syyskuuta 2019 lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Picaton (ingenolimebutaatti) hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomainen myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa antamaan lausunnon siitä, edellyttääkö kansanterveyden suojeleminen väliaikaisia toimenpiteitä.

Tämä suositus liittyy vain ingenolimebutaattia koskeviin väliaikaisiin toimiin, joita PRAC suosittelee tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella. Nämä väliaikaiset toimet eivät vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen meneillään olevan arvioinnin tulokseen.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Picato (ingenolimebutaatti) hyväksyttiin EU:ssa keskitetyssä menettelyssä marraskuussa 2012 aikuisten ei-hyperkeratoottisen ja ei-hypertrofisen aktiivisen keratoosin hoitoon iholle levitettävänä valmisteenä. Picato 150 mikrog./g. -geeliä käytetään kasvoilla ja päänahassa, kun taas Picato 500 mikrog./g -geeliä käytetään vartalolla ja raajoissa. Sitä, voiko Picato aiheuttaa ihokasvaimia, arvioitiin alkuperäisen myyntilupahakemuksen arvioinnin yhteydessä, ja myyntiluvan haltija määrättiin tekemään tutkimus, jossa selvitetään levyepiteelisyövän pitkäaikaisesta riskistä imikimodiin verrattuna (LP0041-63).

PRAC arvioi tästä tutkimuksesta saadut lopulliset turvallisuustiedot sekä perehtyi kumulatiiviseen arvioon kaikista ihokasvaintapauksista, jotka olivat ilmaantuneet ingenolimebutaatin kliinisten tutkimusten aikana. Lisäksi PRAC arvioi ihokasvaimia koskevat tiedot ingenolidisoksaatilla tehdyistä satunnaistetuista tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista. PRAC otti huomioon myös ei-kliiniset tiedot mekanismeista, joiden välityksellä Picato saattaa stimuloida kasvainten kasvua tai lisätä niiden ilmaantumista. Huomioon otettiin myös hiljattain julkaistuun tutkimukseen perustuvat tehokkuustiedot Picaton tunnetusta tehosta (Jansen 2019).

LP0041-63-tutkimuksen väliaikaisissa tuloksissa havaittu tilastollisesti merkitsevä ero pahanlaatuisten ihokasvaimien ilmaantumisessa ingenolimebutaatin ja vaikuttavaa ainetta sisältävän vertailuvalmisteeseen (imikimodin) välillä vahvistettiin lopullisissa tuloksissa (21 vs. 6 syöpätapausta). Tämä on merkittävä huolenaihe. Myyntiluvan haltijan mukaan tämä voi selittyä imikimodin luontaisella tehokkuudella, mutta toinen vaihtoehto on se, ettei Picato pysty ehkäisemään pahanlaatuisia kasvaimia joko sen takia, että se edistää pahanlaatuisten ihokasvaimien kehittymistä, tai sen takia, että vaikka sillä on kohtalainen vaikutus aktiiniseen keratoosiin, se ei johda odotuksenmukaiseen tavoitteeseen, joka on pahanlaatuisten ihokasvainten kehittymisen ehkäiseminen. Myös LEIDA-tutkimuksessa (Gollnick 2019) havaittiin ero diklofenaakin ja imikimodin välillä, mutta tämä ero oli pienempi ja kasvaimen kehittymiseen kulunut aika oli vähemmän suuntaa-antava, koska ero kahden hoitoryhmän välillä ilmeni vasta myöhemmässä vaiheessa. Tämän lisäksi näitä kahta tutkimusta ei voida vertailla suoraan.

Ihokasvainten ilmaantumisessa oli tilastollisesti merkitsevä ero ingenolidisoksaatin ja vehikkelin välillä 14 kuukauden pituisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä. Riskiero oli 4,9 prosenttia (95 prosentin luottamusväli: 2,5 %, 7,3 %). Tämä koskee tyvisolusyöpää, Bowenin tautia ja levyepiteelisyöpää. Ingenolidisoksaatti liittyy läheisesti ingenolimebutaattiin, ja sen turvallisuusprofiilia pidetään Picaton turvallisuusprofiilin luonnehtimisen kannalta merkityksellisenä. Myyntiluvan haltija esitti, että tuloksiin voi osaltaan vaikuttaa tendenssi biopsialesioihin, joita ingenolidisoksaatilla hoidetuille potilaille ilmaantuu uudelleen, koska näitä leesioita pidetään hoitoresistentteinä, jolloin biopsia otetaan rutiinitoimenpiteenä. Tätä hypoteesia ei voida sulkea pois, mutta havaittu epätasapaino voi selittyä myös sillä, että ingenolidisoksaatti stimuloi kasvainten kasvua.

Ingenolimebutaatilla tehdyissä vehikkelikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka kestivät kahdeksan viikkoa, ihokasvainten ilmaantumisessa ei ollut merkitsevää eroa. Suuremman hoidettavan alueen osalta kolmen kliinisen tutkimuksen, joissa tutkittiin keratoakantooman kehittymistä vakavia auringonpolttamia saaneilla potilailla, yhdistetyssä analyysissä havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero LP0105-1020-tutkimuksessa. Pitkäaikaisissa vehikkelikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkitsevää eroa pahanlaatuisten ihokasvainten ilmaantumisessa seurannan pituudesta tai hoidettavan alueen koosta riippumatta. Vaikka ihosyövät ovat melko harvinaisia haittatapahtumia, joita voi olla vaikea havaita tässä yhteydessä, olisi odotuksenmukaista, että aktiiniseen keratoosiin liittyvien leesioiden, joiden tiedetään olevan syövän esiasteita, paraneminen ingenolihoidolla vähentäisi ihosyöpien ilmaantumista vehikkeliryhmään verrattuna. Tällaisen vaikutuksen puuttuminen voi myös viitata siihen, että ingenolimebutaatti tehoaa joihinkin aktiiniseen keratoosiin liittyviin leesioihin, jotka ovat syövän esiasteita, mutta myös edistää joidenkin ihokasvainten kehittymistä, ellei kyse ole edellä mainitusta tunnistusharhasta.

Markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta on ilmoitettu koko ajan enemmän ihosyöpätapauksia, etenkin levyepiteelisyöpää. Ihosyöpätapauksia on ilmoitettu yhteensä 84. Suurin osa ilmoitetuista pahanlaatuisista ihokasvaimista havaittiin alle neljän kuukauden kuluessa Picato-hoidosta. Tämä koski varsinkin levyepiteelisyöpää. Potilaiden altistumista ei arvioitu, mutta kun otetaan huomioon, että annettujen hoitokuurien määrä on arviolta 2,8 miljoonaa, tämä ei vaikuta ylittävän näiden sairauksien tunnettua taustaesiintyvyyttä.

Vaikka tällä hetkellä ei voitu määrittää selvää mekanismia, johon ingenolimebutaatin kasvaimen kehittymistä edistävä vaikutus perustuu, proteiinikinaasi C:n (PKC:n) / PKC:n ilmentymisen vaimennussäätelyä ei voitu sulkea pois.

Tässä yhteydessä on myös syytä todeta, että hiljattain julkaistusta tutkimuksesta saadaan lisänäyttöä Picaton tehosta kolmen kuukauden kuluttua hoidosta (paranemisaste 67,3 prosenttia) ja 12 kuukauden kuluttua hoidosta (paranemisaste 42,9 prosenttia). Uusiutumistasen on havaittu olevan korkea. PRAC totesi, että tässä tutkimuksessa Picaton teho on heikompi kuin kolmen vaihtoehtoisen hoidon (valohoito (MAL-PDT), imikimodi ja fluorourasiili). Kirjoittajien mukaan odottamattomia toksisia

tapahtumia ei ilmoitettu. Vaikka tiedetään, ettei tutkimuksen todistusvoima todennäköisesti riitä pahanlaatuisuuden arviointiin, niistä kliinisistä tutkimuksista ilmoitettujen ilmaantuvuuslukujen perusteella, joissa ingenoliin liittyviä pahanlaatuisuuksia on havaittu, pahanlaatuisuustapauksia olisi voinut olla odotettavissa. PRAC totesi, että tarkkarajaisten leesiodien osalta kryoterapia, kyretointi ja poistoleikkaus ovat tehokkaita hoitovaihtoehtoja ingenolimebutaatille valohoidon, imikimodin, fluorourasiilin ja diklofenaakin lisäksi.

Myyntiluvan haltijan rahoittamista tutkimuksista 14:stä oli saatavana yksityiskohtaiset analyysit, mutta selvittämättä on vielä joukko epävarmuustekijöitä, jotka liittyvät seuraaviin seikkoihin: mahdollisen tunnistusharhan vaikutus, paljastava vaikutus (unmasking effect), imikimodin toiminnan vaikutus tutkimuksessa LP0041-63 tehtyyn havaintoon, vaikuttavan aineen pysyminen ihmisen iholla sekä ingenolin kasvainten kasvua edistävän vaikutuksen mekanismi.

PRAC totesi, että Picaton myyntiluvan haltija lähetti 9. tammikuuta 2020 Euroopan komissiolle myyntiluvan peruuttamista koskevan pyynnön. Myyntiluvan haltija ilmoitti, että pyyntö perustuu kaupallisiin syihin.

Kun otetaan huomioon lisääntyneet huolenaiheet, jotka koskevat Picatoon liittyvää riskiä mahdollisen ihokasvaimen kehittymisestä hoidettavalle alueelle, tutkimuksen LP0041-63 lopulliset tulokset ja ne hiljattain julkaistut tulokset, jotka osaltaan tukevat havaintoa, ettei Picaton teho säily ajan kuluessa, PRAC suositteli varotoimenpiteenä, että myyntilupa peruutetaan väliaikaisesti ja että arviointia jatketaan.

PRAC:n väliaikaisen suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalvontatietojen perusteella PRAC toteutti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, arvioi erityisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisten Picatoa (ingenolimebutaatti) koskevien väliaikaisten toimenpiteiden tarvetta ja otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa määritetyt perusteet.
- PRAC arvioi tällä hetkellä käytettävissään olevat, kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä raporteista ja ei-kliinisistä tutkimuksista peräisin olevat tiedot riskistä, joka liittyy ihokasvaimen kehittymiseen hoidetulle alueelle Picatolla (ingenolimebutaatti) hoidetuilla potilailla. PRAC otti huomioon myös myyntiluvan haltijan pyynnön myyntiluvan peruuttamisesta.
- PRAC arvioi pahanlaatuisia ihokasvaimia koskevan näytön kaikkien ingenolimebutaatista saatavilla olevien tietojen perusteella, myös tilastollisesti merkitsevän epätasapainon pahanlaatuisten ihokasvainten ilmaantumisessa ingenolimebutaatin ja imikimodin välillä. Lisäksi PRAC otti huomioon tutkimuksen LP0041-63 väliaikaiset tulokset ja vahvisti lopulliset tutkimustulokset.
- PRAC arvioi myös jäljelle jäävät epävarmuustekijät, jotka liittyvät siihen mekanismiin, johon ingenolin kasvainten kehittymistä edistävä vaikutus perustuu.
- Lisäksi PRAC otti huomioon viimeaikaiset tutkimustulokset, jotka tukevat havaintoa, jonka mukaan Picaton vaikutus ei säily ajan kuluessa.
- Koska huolenaiheet, jotka koskevat Picatoon mahdollisesti liittyvää vakavaa riskiä ihokasvainten kehittymisestä, ovat lisääntyneet, PRAC suositteli väliaikaisena varotoimenpiteenä, ettei potilaita hoideta Picatolla, ennen kuin arviointi on saatu päätökseen.

Komitea katsoo, ettei Picaton (ingenolimebutaatti) hyöty-riskisuhde ole suotuista.

Siksi komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että Picaton (ingenolimebutaatti) myyntilupa peruutetaan väliaikaisesti.