

Prilog I.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Tijekom evaluacije inicijalnog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Picato razmotren je njegov potencijal u pogledu izazivanja tumora kože. Informacije o lijeku Picato ažurirane su 2017. kako bi se uvrstile informacije o prekomjernom broju tumora kože (keratoakantom (KA)) povezanom s primjenom ingenol mebutata od 0,06 % usporedbi s placebom.

Nadalje, neravnoteža u pogledu pojave tumora na mjestu primjene lijeka primijećena je u nekoliko ispitivanja niza tumora kože, uključujući karcinom bazalnih stanica (BCC), Bowenovu bolest i karcinom pločastih stanica (SCC) između ingenol mebutata ili povezanog ester ingenol disoksata i kontrolnih skupina koje su primale komparator ili placebo. Predloženo je nekoliko objašnjenja navedenih neravnoteža na temelju kojih nije bilo moguće donijeti jasne zaključke. Međutim, u svjetlu razumne mogućnosti da bi esteri ingenola mogli utjecati na pojavu tumora u nekih bolesnika, propisana je provedba randomiziranog kontroliranog ispitivanja (RCT) i neintervencijskog ispitivanja sigurnosti kako bi se opisao navedeni rizik i kako bi se ponovno potvrdila dugoročna sigurnost lijeka. Nakon toga izražene su zabrinutosti u pogledu provedbe i finalizacije randomiziranog kontroliranog ispitivanja u razumnom vremenskom okviru.

U svjetlu prethodno spomenute zabrinutosti u pogledu potencijalnog rizika od pojave novih tumora kože na mjestu primjene lijeka te poteškoća s dobivanjem odgovarajućih podataka kako bi se otklonila nesigurnost o tom riziku, Odbor za ocjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) smatrao je da je potrebno napraviti pregled svih dostupnih podataka, uključujući iz trenutačnih ispitivanja i njihov utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka Picato u odobrenoj indikaciji.

Dana 3. rujna 2019. Europska komisija stoga je pokrenula postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka o farmakovigilanciji te je od Odbora za ocjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijek Picato (ingenol mebutat) i izdavanje preporuke o tome treba li predmetno odobrenje za stavljanje u promet biti zadržano, izmijenjeno, obustavljeno ili uskraćeno. Osim toga, Europska je komisija zatražila mišljenje od Agencije o potrebi uvođenja privremenih mjera radi zaštite javnog zdravlja.

Ova se preporuka odnosi samo na privremene mjere koje preporučuje PRAC za ingenol mebutat na temelju trenutačno dostupnih podataka. Tim privremenim mjerama ne dovodi se u pitanje ishod pregleda na temelju postupka iz članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koji je u tijeku.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Lijek Picato (ingenol mebutat) odobren je u EU-u u okviru centraliziranog postupka u studenome 2012. za primjenu na koži za liječenje nehiperkeratotske i nehipertropske aktiničke keratoze u odraslih. Lijek u gelu Picato 150 mikrograma/gram primjenjuje se na licu i tjemenu, a lijek u gelu Picato 500 mikrograma/gram primjenjuje se na trupu i ekstremitetima. Potencijal lijeka Picato u pogledu izazivanja tumora kože razmotren je tijekom evaluacije inicijalnog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, a provedba ispitivanja propisana je u pogledu odobrenja za stavljanje u promet kako bi se istražio dugoročan rizik od pojave SCC-a u usporedbi s imikvimodom (LP0041-63).

PRAC je razmotrio konačne podatke o sigurnosti iz navedenog ispitivanja te kumulativne preglede svih slučajeva tumora kože u kliničkim ispitivanjima s ingenol mebutatom te podatke o tumorima kože iz randomiziranih kliničkih ispitivanja s ingenol disoksatom i izvješća o aktivnostima nakon stavljanja u promet. PRAC je razmotrio i nekliničke podatke o mehanizmima putem kojih bi lijek Picato mogao prouzročiti vrlo ubrzan rast ili povećan broj pojava tumora. Nadalje, podatci o djelotvornosti dostupni iz nedavno objavljenog ispitivanja razmotreni su u kontekstu poznate djelotvornosti lijeka Picato (Jansen, 2019).

Značajna statistička razlika u pojavi malignih oboljenja kože između ingenol mebutata i aktivne kontrole (imikvimod), koja je razmotrena u privremenim rezultatima ispitivanja LP0041-63, potvrđena je u konačnim rezultatima (21 slučaj raka u odnosu na 6), što predstavlja veliki razlog za zabrinutost. S jedne strane, nositelj odobrenja za stavljanje u promet smatra da bi se to moglo objasniti intrinzičnom djelotvornošću imikvimoda, a druga je mogućnost ta da lijek Picato ne sprječava maligna oboljenja zato što potiče njihovu pojavu ili zato što unatoč umjerenom djelovanju na aktiničku keratozu to ne vodi do očekivanog cilja, odnosno sprječavanja razvoja malignih oboljenja na koži. Jednako tako, u ispitivanju LEIDA (Gollnick, 2019.) primijećena je razlika i između diklofenaka i imikvimoda, no ta je razlika bila više ograničena, a vrijeme pojave manje je indikativno u odnosu na razliku između dviju kontrolnih skupina u kasnijoj fazi. Osim toga, ta ispitivanja nije moguće izravno usporediti.

Postojala je značajna statistička razlika u pojavi tumora kože između ingenol disoksata i vehikuluma u objedinjenoj analizi 14-mjesečnih ispitivanja, s razlikom u rizicima od 4,9 % (95 % CI: 2,5 %, 7,3 %). Uzroci su BCC, Bowenova bolest i SCC. Ingenol disoksat blisko je povezan s ingenol mebutatom, a njegov sigurnosni profil smatra se relevantnim u pogledu karakterizacije sigurnosnog profila lijeka Picato. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet pretpostavio je da bi rezultati mogli biti zbunjujući zbog tendencije da se provode biopsije lezija koje se ponovno pojavljuju u bolesnika liječenih ingenol disoksatom jer se te lezije smatraju „otpornima na liječenje” što rutinski predstavlja potrebu za provedbom biopsije. Iako tu pretpostavku nije moguće isključiti, poticanje rasta tumora djelovanjem ingenol disoksata također bi moglo biti objašnjenje primijećene neravnoteže.

U vehikulomom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s ingenol mebutatom s osmotjednim razdobljem praćenja nije postojala značajna razlika u pojavi tumora kože. Međutim, kad se uzme u obzir veće područje liječenja, postoji značajna statistička razlika u objedinjenoj analizi triju kliničkih ispitivanja čija je provedba potaknuta pojavom keratoakantoma u bolesnika s teškim oštećenjima kože zbog djelovanja sunca, kako je vidljivo u kliničkom ispitivanju LP0105-1020. U dugotrajnim vehikulomom kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije primijećena značajna razlika u pojavi malignih oboljenja kože, neovisno o trajanju praćenja ili liječenja površine. Priznavajući činjenicu da tumori kože ostaju relativno rijetka pojava koju bi u ovom kontekstu moglo biti teško primijetiti, očekivalo bi se da uklanjanje lezija aktiničke keratoze za koje je poznato da su pretkancerogene primjenom ingenol mebutata smanjuje pojavu tumora kože u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala vehikulum. Izostanak takvog učinka također bi mogao ukazivati da ingenol mebutat liječi neke pretkancerogene lezije aktiničke keratoze, ali i da potiče pojavu nekih tumora kože, osim ako bi se upotrijebila prethodno spomenuta pristranost u pogledu detekcije.

Podatci na temelju praćenja nakon stavljanja u promet neprestano su svjedočili o rastućem broju tumora kože, posebice SCC-a. Ukupno su prijavljena 84 slučaja tumora kože. Većina navedenih malignih oboljenja kože primijećena je manje od četiri mjeseca nakon liječenja lijekom Picato, osobito u slučaju pojave SCC-a. Iako nije procijenjena izloženost bolesnika, uzimajući u obzir procijenjenih 2,8 milijuna ciklusa liječenja, to se ne smatra dovoljnim da bi bile poznate pozadinske stope tih bolesti.

Iako trenutačno nije moguće utvrditi nijedan jasan mehanizam učinka ingenol mebutata u pogledu poticanja pojave tumora, nije moguće isključiti protein-kinazu C (PKC) / smanjenu ekspresiju PKC-a.

U tom kontekstu primijećeno je i da se u nedavno objavljenom kliničkom ispitivanju pružaju dodatni dokazi o razini djelotvornosti lijeka Picato na 3 mjeseca (stopa povlačenja od 67,3 %) i 12 mjeseci (stopa povlačenja od 42,9 %). Primijećena je visoka stopa ponovne pojave. PRAC je primijetio da je u navedenom ispitivanju djelotvornost lijeka Picato manja u odnosu na tri alternativna liječenja (fotodinamična terapija (MAL-PDT), terapija imikvimodom i terapija fluorouracilom). Autori su istaknuli da nisu prijavljeni neočekivani toksični učinci lijeka. Iako je potvrđeno da navedeno ispitivanje nije dovoljno snažno za evaluaciju malignih oboljenja, na temelju prijavljenih slučajeva u kliničkim

ispitivanjima u kojima su primijećene pojave malignih oboljenja povezanih s primjenom ingenola, bilo je moguće očekivati pojavu slučajeva s malignim oboljenjima. Osim fotodinamične terapije, terapije imikvimodom, fluorouracilom i diklofenakom, PRAC je napomenuo da u slučajevima izoliranih lezija djelotvorne alternativne terapije osim ingenol mebutata mogu uključivati krioterapiju, kiretažu i kiruršku eksciziju.

Sveukupno gledano, bila je dostupna detaljna analiza 14 kliničkih ispitivanja koju je naručio nositelj odobrenja za stavljanje u promet i ostaje niz nesigurnosti o učinku moguće pristranosti u pogledu detekcije, učinku razotkrivanja, učinku djelovanja imikvimoda u zaključku kliničkog ispitivanja LP0041-63, vremenu zadržavanja u ljudskoj koži i mehanizmu učinka ingenola u pogledu poticanja pojave tumora.

PRAC je napomenuo da je 9. siječnja 2020. nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka Picato poslao zahtjev Europskoj komisiji da povuče svoje odobrenje za stavljanje u promet. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet izjavio je da je taj zahtjev povezan s komercijalnim razlozima.

Uzimajući u obzir rastuće zabrinutosti u pogledu mogućeg rizika od pojave tumora kože na području primjene lijeka povezane s upotrebom lijeka Picato, uključujući konačne rezultate kliničkog ispitivanja LP0041-63 i uzimajući u obzir nedavnu objavu rezultata koji dodatno potkrepljuju činjenicu da se djelotvornost lijeka Picato ne zadržava tijekom vremena, PRAC je preporučio kao mjeru predostrožnosti privremenu obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijeka Picato dok traju pregledi.

Razlozi za privremenu preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, posebno u pogledu potrebe donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004, za lijek Picato (ingenol mebutat) i uzimajući u obzir razloge utvrđene u članku 116. Direktive 2001/83/EZ.
- PRAC je preispitao informacije koje su mu trenutačno dostupne, od kliničkih ispitivanja, izvješća o aktivnostima nakon stavljanja u promet do nekliničkih ispitivanja, o riziku od pojave tumora kože na području primjene lijeka u bolesnika liječenih lijekom Picato (ingenol mebutat). PRAC je također primio na znanje zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet za povlačenje odobrenja za stavljanje u promet.
- PRAC je smatrao zabrinjavajućima dokaze o malignim oboljenjima kože na temelju svih dostupnih podataka o ingenol mebutatu, uključujući statistički značajnu neravnotežu u pojavi malignih oboljenja kože pri upotrebi ingenol mebutata u usporedbi s imikvimodom, koji su primijećeni u privremenim rezultatima kliničkog ispitivanja LP0041-63, a potvrđeni u konačnim rezultatima tog ispitivanja.
- PRAC je razmotrio preostale nesigurnosti u pogledu mehanizma učinka ingenola u pogledu poticanja pojave tumora.
- PRAC je primijetio da rezultati nedavnog ispitivanja dodatno potkrepljuju činjenicu da se djelotvornost lijeka Picato ne zadržava tijekom vremena.
- Stoga, uzimajući u obzir rastuću zabrinutost zbog ozbiljnog rizika od pojave tumora kože koji je potencijalno povezan s primjenom lijeka Picato, PRAC je privremeno preporučio kao mjeru predostrožnosti, dok traju preispitivanja, da bolesnici prestanu biti liječeni lijekom Picato.

Slijedom toga Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Picato (ingenol mebutat) nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje privremeno ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Picato (ingenol mebutat).