

I. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A forgalombahozatali engedély első alkalommal történő megadása iránti kérelem értékelése során megvizsgálták a Picato bőrdaganat-kiváltó képességét. 2017-ben aktualizálták a Picato kísérőiratait, hogy tartalmazzák azt a tényt, hogy 0,06%-os ingenol-mebutát esetében placebóval összehasonlítva többször fordul elő bőrdaganat (keratoakantóma, KA).

Emellett több vizsgálatban a kezelt területen jelentkező daganatok gyakoriságának egyensúly-eltolódását észlelték több bőrdaganatfajta, például a bazalióma, a Bowen-kór és a laphámrák esetén az ingenol-mebutát vagy az azzal rokon észter-ingenol-dizoxát és az összehasonlító készítmény vagy placebo karok között. Az egyensúlynak erre az eltolódására többféle magyarázat is felmerült, de határozott következtetést nem lehetett levonni. Tekintettel azonban arra, hogy reálisan fennáll a lehetősége annak, hogy az ingenol-észterek egyes betegekben tumorkeltő hatással lehetnek, előírták egy randomizált kontrollált vizsgálat és egy beavatkozással nem járó biztonságossági vizsgálat lefolytatását a kockázat jellemzése, valamint a hosszú távú biztonságosság megnyugtató megerősítése céljából. Ezt követően aggályok merültek fel ennek a randomizált kontrollált vizsgálatnak ésszerű időn belül történő elvégzésével és befejezésével kapcsolatban.

A kezelt területen újonnan megfelelő bőrdaganatok lehetséges kockázatára vonatkozó fenti aggályra, valamint az ezzel a kockázattal kapcsolatos bizonytalanságot feloldani képes, megfelelő adatok előállításának nehézségeire való tekintettel a PRAC úgy vélte, hogy át kell tekinteni az összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a folyamatban lévő vizsgálatokból származókat is, és meg kell vizsgálni ezek hatását a Picato előny-kockázat profiljára a jóváhagyott terápiás javallat esetén.

Ezért 2019. szeptember 19-én az EB a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Picato (ingenol-mebutát) előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e. Ezenfelül az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget, hogy véleményezze, szükség van-e átmeneti intézkedésekre a közegészség védelme érdekében.

A jelenlegi ajánlás csupán a PRAC által a jelenleg rendelkezésre álló, előzetes adatok alapján az ingenol-mebutátra vonatkozóan ajánlott, átmeneti intézkedésekre vonatkozik. Ezek az átmeneti intézkedések nem érintik a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A Picato-t (ingenol-mebutátot) az Európai Unióban centralizált eljárás keretében engedélyezték 2012 novemberében a nem hiperkeratotikus, nem hipertrófiás aktinikus keratózis bőrön alkalmazott kezelésére. A Picato 150 mikrogramm/gramm gélt az arcon és a hajas fejbőrön alkalmazták, míg a Picato 500 mikrogramm/gramm gélt a törzsön és a végtagokon. A Picato bőrdaganat-kiváltó képességét megvizsgálták a forgalombahozatali engedély első alkalommal történő megadása iránti kérelem értékelése során, és a forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatban előírtak egy vizsgálatot a laphámrák hosszú távú kockázatának értékelésére az imikimoddal összehasonlítva (LP0041-63).

A PRAC megvizsgálta ennek a vizsgálatnak a végleges biztonságossági adatait, az ingenol-mebutáttal kapcsolatos klinikai vizsgálatokban előforduló összes bőrdaganatos eset kumulatív értékelését, valamint a bőrdaganatokra vonatkozó adatokat az ingenol-dizoxáttal kapcsolatos klinikai vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követő jelentésekből. A PRAC emellett megvizsgálta a nem klinikai adatokat arra vonatkozóan, hogy a Picato milyen mechanizmusokon keresztül okozhatja a daganatok növekedésének hirtelen felgyorsulását vagy megnövekedett incidenciáját. Emellett egy

nemrég publikált vizsgálat hatásossági adatait is áttekintették a Picato ismert hatásosságára vonatkozóan (Jansen, 2019).

Statisztikailag szignifikáns eltérést figyeltek meg a rosszindulatú bőrelváltozások előfordulási gyakoriságában az ingenol-mebutát és az összehasonlító készítmény (imikimod) között az LP0041-63 vizsgálat időközi eredményei alapján, amelyet a végleges eredmények is alátámasztanak (21 daganatos betegség a 6-tal szemben), ami jelentős aggályra ad okot. Míg a forgalombahozatali engedély jogosultja azt állítja, hogy ennek háttérében állhat magának az imikimodnak a hatásossága, egy másik lehetőség az, hogy a Picato nem képes megelőzni a malignus elváltozásokat vagy azért, mert a gyógyszer maga vált ki malignus bőrelváltozást, vagy pedig azért, mert az aktinikus keratózisra kifejtett, mérsékelt hatása ellenére nem teljesíti az elvárt célt, vagyis nem akadályozza meg a bőr rosszindulatú elváltozásainak kialakulását. Habár a LEIDA vizsgálatban szintén különbséget figyeltek meg a diklofenák és a imikimod között (Gollnick, 2019), ez a különbség jóval kisebb mértékű volt, és a tumor kialakulásáig eltelt idő is kevésbé utalt az összefüggésre, mivel a két vizsgálati kar közötti különbség csak egy későbbi fázisban jelent meg. Ráadásul a két vizsgálat nem hasonlítható össze közvetlen módon.

Statisztikailag szignifikáns különbség volt a bőrdaganatok előfordulási gyakoriságának tekintetében az ingenol-dizoxát és a vivőanyag között több, 14 hónapot felölelő vizsgálat összesített elemzése során, ahol a kockázatok közötti eltérés 4,9% volt (95% CI: 2,5%, 7,3%). Ez a bazalióma, a Bowen-kór és a laphámrák adataiból fakad. Az ingenol-dizoxát az ingenol-mebutát egy közeli rokonvegyülete, biztonságossági profilját relevánsnak tekintik a Picato biztonságosságának jellemzésében. A forgalombahozatali engedély jogosultja feltételezte, hogy zavaró hatással lehetett az eredményekre az a tendencia, hogy az ingenol-dizoxáttal kezelt alanyokban a kiújuló elváltozásokból biopsziát vesznek, mivel ezeket az elváltozásokat „a kezeléssel szemben ellenállónak” tekintik, emiatt azokból rutinszerűen biopszia történik. Ez az elmélet nem zárható ki, azonban az ingenol-dizoxát tumornövekedést serkentő hatása szintén magyarázhatja az egyensúlyban megfigyelhető eltolódást.

Az ingenol-mebutáttal kapcsolatosan elvégzett, vivőanyaggal kontrollált, 8 hetes utánkövető klinikai vizsgálatok során nem volt szignifikáns eltérés a bőrdaganatok előfordulásában. Ha azonban nagyobb kezelt területet veszünk figyelembe, statisztikailag szignifikáns eltérés volt három klinikai vizsgálat összesített adatainak elemzése között, amelynek háttérében a KA LP0105-1020 vizsgálatban megfigyelt kialakulása állt súlyos napégést szenvedett betegekben. Hosszú távú, vivőanyaggal kontrollált klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg szignifikáns eltérést a rosszindulatú bőrelváltozások előfordulási gyakoriságában, függetlenül a kezelt terület felszínétől, illetve az utánkövetés időtartamától. Figyelembe véve, hogy a bőrrák továbbra is olyan, viszonylag ritka esemény ebben az összefüggésben, amelyet esetleg nehezen lehet megfigyelni, azt várnánk, hogy azáltal, hogy az ingenol-mebutát eltünteti a rákmegelőző állapotként ismert AK elváltozásokat, csökken a bőrrák előfordulása a vivőanyaggal kezelt vizsgálati karhoz képest. Az ilyen jellegű hatás hiánya arra is utalhat, hogy az ingenol-mebutát hatásos egyes, rákmegelőző AK elváltozások kezelésében, ugyanakkor fokozza egyes bőrdaganatok kialakulásának kockázatát, ha csak a fent említett detektálási torzítások nem befolyásolják azt.

A forgalomba hozatalt követő felmérésekben folyamatosan egyre nagyobb számban jelentettek bőrrákot, főleg laphámrákot. Kumulatívan 84 bőrrákos esetet jelentettek. A jelentett rosszindulatú bőrelváltozások többségét a Picato-kezelést követően kevesebb mint 4 hónapon belül figyelték meg, különösen a laphámrák esetén. Bár a betegek expozícióját nem becsülték meg, figyelembe véve, hogy becslések szerint 2,8 millió kezelést folytattak már le, ez nem tűnik jobbnak, mint ezen állapotok ismert, alapvető gyakoriságai.

Habár eddig nem tudtak azonosítani olyan egyértelmű mechanizmust, amely felelős lenne az ingenol-mebutát tumorkeltő hatásáért, nem zárható ki a protein-kináz C (PKC)/a PKC expresszió csökkenése.

Ebben az összefüggésben azt is meg kell jegyezni, hogy egy nemrég publikált vizsgálat további bizonyítékokkal szolgál a Picato hatásosságára vonatkozóan 3 hónap (67,3%-ban szünteti meg) és 12 hónap (42,9%-ban szüntetni meg) után. Magas kiújulási arányt figyeltek meg. A PRAC megállapította, hogy ezen vizsgálatban a Picato hatásossága 3 másik alternatív kezeléstől (fotodinámiás terápia (MAL-PDT), imikimod és fluorouracil) is elmaradt. A szerzők megjegyezték, hogy nem számoltak be váratlan toxikus hatásról. Bár elismerjük, hogy a vizsgálat valószínűleg nem volt megfelelő a malignitás értékeléséhez, az olyan klinikai vizsgálatok során jelentett gyakoriságok alapján, amelyekben rosszindulatú elváltozásokat figyeltek meg ingenol alkalmazása mellett, várható lett volna a rosszindulatú elváltozások megjelenése. A PRAC megállapította, hogy a fotodinámiás terápia, az imikimod, a fluorouracil és a diklofenák mellett izolált elváltozások esetében a krioterápia, a küret, illetve a műtéti kimetszés is hatékony alternatív terápiás lehetőséget jelent az ingenol-mebutát helyett.

Összességében a forgalombahozatali engedély jogosultja által szponzorált klinikai vizsgálatok közül 14 esetben állt rendelkezésre részletes elemzés, és maradtak még bizonytalanságok az esetleges detektálási torzítások hatásaira, a vakosítás feloldásának hatásaira, az L0041-63 eredményei esetén az imikimod hatásmechanizmusa által kifejtett torzításra, valamint az ingenol emberi bőrben mért retenciós idejére, illetve tumorkeltő hatására vonatkozóan.

A PRAC megjegyezte, hogy 2020. január 9-én a Picato forgalombahozatali engedélyének jogosultja kérelmet adott be az Európai Bizottság felé a forgalombahozatali engedély visszavonására. A forgalombahozatali engedély jogosultja úgy nyilatkozott, hogy a kérés kereskedelmi indokokon alapul.

A kezelt területen kialakuló bőrdaganatok lehetséges kockázatára vonatkozó, egyre növekvő aggályokat figyelembe véve, beleértve az LP0041-63 vizsgálat végleges eredményeit, valamint tudomásul véve azon nemrég közzétett eredményeket, amelyek megerősítik, hogy a Picato hatásossága időben nem tartós, a PRAC elővigyázatossági intézkedésként javasolja a forgalombahozatali engedély átmeneti felfüggesztését a felülvizsgálat folyamatának időtartamára.

A PRAC átmeneti javaslatának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségével kapcsolatosan a Picato-ra (ingenol-mebutát) vonatkozó 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően, a 2001/83/EK irányelv 116. cikkében megfogalmazott elvek figyelembevételével.
- A PRAC áttekintette a bizottság számára jelenleg rendelkezésre álló, klinikai vizsgálatokból, forgalomba hozatalt követő jelentésekből és nem klinikai vizsgálatokból származó információkat a kezelt területen kialakuló bőrdaganat kockázatára vonatkozóan Picato-val (ingenol-mebutát) kezelt betegeknek. A PRAC emellett tudomásul vette a forgalombahozatali engedély jogosultjának a forgalombahozatali engedély visszavonására irányuló kérelmét.
- A PRAC aggályosnak ítélte az ingenol-mebutáttal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összessége alapján a bőr malignus elváltozásaira vonatkozó bizonyítékokat, beleértve az ingenol-mebutát mellett a rosszindulatú bőrelváltozások előfordulásában fellépő, statisztikailag szignifikáns aránytalanságot az imikimodhoz viszonyítva, amelyet az LP0041-63 vizsgálat időközi elemzésében figyeltek meg, és amelyet a vizsgálat végleges eredményei is alátámasztanak.
- A PRAC megvizsgálta a fennmaradó bizonytalanságokat az ingenol tumorkeltő hatása mögött meghúzódó mechanizmussal kapcsolatosan.
- A PRAC megállapította, hogy a legújabb vizsgálati eredmények megerősítik, hogy a Picato hatásossága időben nem tartós.

- Emiatt a bírdaganatok a Picato alkalmazásával esetlegesen kapcsolatos súlyos kockázatára vonatkozó, egyre növekvő aggályokat figyelembe véve a PRAC átmeneti elővigyázatossági intézkedésként azt javasolja, hogy a betegeket már ne lehessen kezelni Picato-val a felülvizsgálat ideje alatt.

Ennek következtében a bizottság megállapította, hogy a Picato (ingenol-mebutát) előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a Picato (ingenol-mebutát) forgalombahozatali engedélyének átmeneti felfüggesztését javasolja.