

**Melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## **Tudományos következtetések**

A Picato esetében a forgalomba hozatali engedély első alkalommal történő megadása iránti kérelem értékelése óta aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a Picato bőrdaganatokat okozhat. 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 eltérését 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. Erre az eltérésre 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 és a biztonságosság megerősítése céljából. Ezt követően aggályok merültek fel ennek a randomizált kontrollált vizsgálatnak ésszerű időn belül történő elvégzésével és befejezésével kapcsolatosan.

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 3-án az EB a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Picato (ingenol-mebutát) előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

### **A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése**

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 kezeletlenül hagyott AK malignus bőrelváltozássá progrediálhat. 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. Ugyanakkor már a forgalomba hozatali engedély első alkalommal történő megadása iránti kérelem értékelése óta aggályok merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a Picato bőrdaganatokat okozhat. Ezért az első forgalomba hozatali engedély kiadásakor a forgalomba hozatali engedély jogosultját arra kötelezték, hogy végezzen vizsgálatot a laphámrák hosszú távú kockázatának kiértékelésére, az imikimoddal (LP0041-63) összehasonlítva.

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 hozatali 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, amit a végleges eredmények is alátámasztanak (21 daganatos

betegség a 6-tal szemben), és ez jelentős aggályra ad okot. Habár a forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint ennek háttérében magának az imikimodnak a hatásossága állhat, egy másik lehetőség az, hogy a Picato nem képes megelőzni a malignus elváltozásokat, mégpedig 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. Ezenkívül az imikimod nem javallott a laphámrák kezelésére, amely javallat esetén a hatásossága még nincs kimutatva. Habár a LEIDA vizsgálatban szintén eltérést figyeltek meg a diklofenák és az imikimod között (Gollnick, 2019), ez az eltérés 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 időpontban jelent meg. Ráadásul a két vizsgálatot nem lehet közvetlenül összehasonlítani. Az LP0041-63 vizsgálat ingenol-mebutát kezelési karjában bőrrendellenességek fordultak elő 70 év körüli férfiaknál, főként a Fitzpatrick-skála szerinti II-es bőrtípus esetén. Egyetlen betegnek sem volt gyengült az immunrendszere.

Statisztikailag szignifikáns eltérés volt a bőrdaganatok előfordulási gyakoriságának tekintetében az ingenol-dizoxát és a vivőanyag között négy, 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-dizoxátról, amely szerkezetileg nagyon hasonló az ingenol-mebutáthoz, azt gondolják, hogy hasonló biológiai aktivitásúnak minősül, mint az ingenol-mebutát, és biztonságossági profilja relevánsnak tekinthető a Picato jellemzése szempontjából. A forgalomba hozatali engedély jogosultja feltételezte, hogy zavaró hatással lehetett az eredményekre az a tendencia, hogy az ingenol-dizoxáttal kezelt alanyokban a kiújuló elváltozásokból vesznek biopsziát, 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 a megfigyelt eltérést.

Az ingenol-mebutáttal 25 cm<sup>2</sup>-es kezelési területen 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 mutatkozott három klinikai vizsgálat összesített adatainak elemzése során, amelynek háttérében a KA kialakulása állt, amelyet az LP0105-1020 vizsgálatban figyeltek meg súlyosan napkárosodott betegeknek. 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 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. Habár a fent leírt észlelési torzítás nem zárható ki, az ilyen hatás elmaradása arra is utalhat, hogy az ingenol-mebutát kezel ugyan néhány rákot megelőző AK-léziót, de egyes bőrdaganatok kialakulását is elősegíti.

Azt is feltételezték, hogy a bőrdaganatok előfordulásában megfigyelt eltérés már fennálló laphámrákos léziókhöz is köthető lehet, amelyek azt követően kerültek látótérbe, hogy az ingenol-mebutáttal sikeresen eltávolították az AK-t, tehát felfedték a laphámrákot. Ha azonban ezt a mechanizmust tételezzük fel, akkor rövidebb a kezelés után az ingenol-mebutát csoportokban több laphámrákot kellene észlelni, mint a vivőanyagok csoportjaiban, de ilyen helyzet nem állt elő. Ráadásul ilyen „felfedő” hatást más, hatásosabb AK-kezelések esetében sem figyeltek meg. Végül, annak ellenére, hogy a különböző módszerekkel végzett vizsgálatok eredményeit csak korlátozásokkal lehet összevonnai, 4 hónappal később a kezelt területen a bőr rosszindulatú elváltozásainak növekedését figyelték meg az ingenol-mebutát vagy ingenol-dizoxát csoportokban a vivőanyaggal vagy összehasonlítható készítménnyel kezelt csoportokhoz képest. Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy az esetleges felfedő hatás nem magyarázza a bőrdaganatok előfordulásának eltérését.

A forgalomba hozatalt követő felmérésekben következetesen egyre nagyobb számban jelentettek bőrrákot, főleg laphámrákot. Összesítve 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 magasabbnak, mint ezen állapotok ismert, alapvető gyakoriságai. A forgalomba hozatalt követő esetekből származó adatokat azonban a protopátiás torzítás (fordított ok-okozati kapcsolat) miatt nehéz értelmezni. Emellett kevésbé valószínű, hogy az eseményeket egy több hónappal azelőtt alkalmazott kezeléshez kapcsolódóan jelentenék. Így a legmegbízhatóbb információk a randomizált kontrollált vizsgálatokból származnak.

Összességében a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehetett olyan kockázati tényezőket azonosítani, amelyek lehetővé tennék a bőrdaganatok szempontjából a betegek alacsony vagy magas kockázatú kategóriába történő besorolását az ingenol-mebutát alkalmazását követően.

Az ingenol-mebutát kémiai szerkezete alapján nem zárható ki, hogy protumorigén tulajdonságokkal rendelkezik. 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 leszabályozása.

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 szünteti 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 elismerik, 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.

A PRAC megjegyezte, hogy továbbra is némi bizonytalanság áll fenn a következő tényezőket illetően: az észlelési torzítás lehetséges hatása, a laphámrák felfedésének hatása, az imikimod aktivitásának hatása az LP0041-63 eredményére, az emberi bőrben való retenciós időt és az ingenol daganatfokozó mechanizmusát tekintve. A fent kifejtettek szerint azonban e lehetséges hatások egyike sem elegendő a bőrdaganatok előfordulási gyakoriságában megfigyelt eltérés magyarázatához.

A PRAC azt is kiértékelte, hogy bizonyos intézkedésekkel elfogadható szintre lehetne-e minimalizálni a kockázatot. A rendelkezésre álló adatok alapján azonban a PRAC nem tudott azonosítani ilyen intézkedéseket vagy olyan betegpopulációt, amelyben az előnyök és a kockázatok egyensúlya kedvezőbb lenne.

Figyelembe véve a Picato-val összefüggésbe hozható, a kezelési területen jelentkező bőrdaganatok kockázatával kapcsolatos súlyos aggályokat, beleértve az LP0041-63. számú vizsgálat végleges eredményeit is, valamint azt, hogy nem lehetett megfelelő kockázatminimalizáló intézkedéseket meghatározni, és figyelembe véve azon eredmények közelmúltbeli közzétételét, amelyek azt támasztják alá, hogy a Picato hatásossága idővel nem tartható fenn, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az engedélyezett javallat tekintetében a Picato előny-kockázat profilja kedvezőtlen.

A PRAC tudomásul vette a tudományos tanácsadó munkacsoport által megfogalmazott kihívásokat, amikor felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a bőrrák kockázatának további feltárása céljából javasolt randomizált kontrollált vizsgálati protokollt, valamint azt a kérdést, hogy ez

megvalósítható lenne-e a szükséges igen nagy mintaméret miatt. A PRAC úgy ítélte meg, hogy a módszerben rejlő korlátok miatt a nem randomizált vizsgálatok nem szolgáltatnának érdemi adatokat a szóban forgó aggályokról.

### **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást a Picato (ingenol-mebutát) vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló – klinikai vizsgálatokból, forgalomba hozatalt követő jelentésekből és nem klinikai vizsgálatokból származó – összes adatot a Picato-val (ingenol-mebutáttal) kezelt betegeknél a kezelt területen kialakuló bőrdaganatok kockázatára vonatkozóan.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a rosszindulatú bőrelváltozások ingenol-mebutáthoz társuló kockázatára vonatkozó, az összes rendelkezésre álló adatból származó bizonyíték, beleértve a rosszindulatú bőrelváltozások statisztikailag szignifikáns eltérését az ingenol-mebutát esetében az imikimodhoz képest, amit az LP0041-63 vizsgálat végleges eredményei is megerősítenek, súlyos biztonságossági aggályokat vet fel.
- A PRAC figyelembe vett olyan vizsgálati eredményeket is, amelyek alátámasztják a Picato korábban megfigyelt, időben csökkenő hatásosságát.
- A PRAC nem tudott meghatározni olyan intézkedéseket, amelyek a kezelt területen elfogadható szintre csökkentenék a bőrdaganatok kockázatát.
- A PRAC nem tudott azonosítani olyan betegcsoportot, amelyben a Picato-val végzett kezelés előnyei meghaladnák a kockázatokat.

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

A PRAC tudomásul vette a 2020. február 11-i C(2020)856 (végleges) bizottsági határozatot, mely szerint a Picato forgalomba hozatali engedélyét a forgalomba hozatali engedély jogosultjának kérésére visszavonják. Figyelembe véve, hogy az említett forgalomba hozatali engedélyt visszavonták, nem fogalmaztak meg ajánlást a forgalomba hozatali engedélyre vonatkozó szabályozási intézkedésre.

### **A CHMP véleménye**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

### **Átfogó következtetés**

Ennek következtében a CHMP megállapította, hogy a Picato előny-kockázat profilja nem kedvező.

Figyelembe véve a 2020. február 11-i C(2020)856 (végleges) bizottsági határozatot, mely szerint a Picato forgalomba hozatali engedélyét a forgalomba hozatali engedély jogosultjának kérésére visszavonják, nem fogalmaztak meg ajánlást a forgalomba hozatali engedélyre vonatkozó szabályozási intézkedésre.