

I priedas

Mokslinēs išvados

Mokslinės išvados

Picato potencialas paskatinti odos navikų vystymąsi buvo aptartas vertinant pirminę paraišką gauti registracijos pažymėjimą. 2017 m. Picato preparato informaciniai dokumentai buvo atnaujinti, siekiant į juos įtraukti informaciją apie tai, kad vartojant 0,06 proc. ingenolio mebutato preparatą, tiriamiesiems buvo dažniau nustatomi odos navikai (keratoakantoma (toliau – KA), nei vartojant placebo.

Be to, atliekant kelis tyrimus, nustatytas tiriamuoju vaistu gydytoje vietoje išsivysčiusių keleto rūšių odos navikų, įskaitant bazalinių ląstelių karcinomą (BLK), Bovenio (Bowen) ligą ir plokščiųjų ląstelių karcinomą (PLK), atvejų skaičiaus skirtumas tarp tiriamųjų, kurie vartojo ingenolio mebutatą arba su juo susijusį esterį ingenolio disoksatą ir palyginamąjį vaistą arba placebo, atšakų. Buvo pateikti keli paaiškinimai, kas galėjo lemti šiuos skirtumus, bet jokių tvirtų išvadų nepavyko padaryti. Vis dėlto, atsižvelgiant į pagrįstą galimybę, kad kai kuriems pacientams ingenolio esteriai gali paskatinti navikų vystymąsi, nustatytas reikalavimas atlikti atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą (AIKT) ir neintervencinį saugumo tyrimą, kad ši rizika būtų ištirta ir kad būtų įsitikinta dėl ilgalaikio tokių vaistų saugumo. Vėliau iškilo abejonių, ar per pagrįstą terminą pavyks atlikti ir užbaigti tokį AIKT.

Atsižvelgdamas į minėtą susirūpinimą dėl galimo naujo odos naviko išsivystymo gydymo vietoje pavojaus ir į tai, kad sunku surinkti tinkamų duomenų, kuriais remiantis būtų galima pašalinti neaiškumus dėl šios rizikos, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) nusprendė, kad reikėtų atlikti visų turimų duomenų, įskaitant šiuo metu atliekamų tyrimų duomenis, ir jų poveikio pagal patvirtintą indikaciją vartojamo Picato naudos ir rizikos santykiui peržiūrą.

Todėl 2019 m. rugsėjo 3 d. EK, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė PRAC įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį Picato (ingenolio mebutato) naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamą registracijos pažymėjimą, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas arba palikti jį galioti. Be to, EK paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, nereikėtų imtis laikinųjų priemonių.

Ši rekomendacija susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias PRAC rekomendavo taikyti dėl ingenolio mebutato, remdamasis šiuo metu turimais duomenimis. Šios laikinosios priemonės neturės poveikio vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu šiuo metu atliekamos peržiūros rezultatams.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Europos Sąjungoje Picato (ingenolio mebutatas) įregistruotas 2012 m. lapkričio mėn. centralizuotos procedūros būdu pagal suaugusiųjų aktinės keratozės be hiperkeratozės ir hipertrofijos požymių gydymo indikaciją. Picato 150 µg/g gelis tepamas ant veido ir galvos odos, o Picato 500 µg/g gelis skirtas liemens ir galūnių odai. Picato potencialas paskatinti odos navikų vystymąsi buvo aptartas vertinant pirminę paraišką išduoti registracijos pažymėjimą ir registruotojas buvo įpareigotas atlikti tyrimą, kad būtų galima įvertinti šio vaisto keliamą ilgalaikę PLK riziką, jį lyginant su imikvimodu (LP0041-63).

PRAC apsvairstė galutinius šio tyrimo saugumo duomenis, taip pat visų atliekant klinikinius tyrimus su ingenolio mebutatu nustatytų odos navikų atvejų suvestinę peržiūrą ir su ingenolio disoksatu atliktų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų bei poregistracinių laikotarpiu gautuose pranešimuose pateiktus duomenis. PRAC taip pat apsvairstė neklinikinius duomenis apie mechanizmus, dėl kurių vartojant Picato gali staiga pradėti sparčiau augti navikai arba padaugėti navikų atvejų. Be to, atsižvelgiant į žinomą Picato veiksmingumą, apsvairstyti atliekant neseniai paskelbtą tyrimą (Jansen, 2019) surinkti veiksmingumo duomenys.

Galutiniai tyrimo LP0041-63 rezultatai (21 vėžio atvejis plg. su 6 atvejais) patvirtina reikšmingą statistinį odos piktybinių navikų atvejų skaičiaus skirtumą tarp vartojusių ingenolio mebutatą ir kontrolinį vaistą (imikvimodą), nustatytą vertinant tarpinius šio tyrimo duomenis, o tai kelia didelį susirūpinimą. Nors registruotojas teigia, kad tokius rezultatus galima paaiškinti esminiu imikvimodo veiksmingumu, kita galimybė yra ta, kad Picato nepadeda išvengti piktybinių navikų vystymosi, nes arba šis vaistas skatina odos piktybinių navikų vystymąsi arba, nepaisant jo vidutinio veiksmingumo gydant aktinę keratozę, tai nepadeda pasiekti numatyto tikslo išvengti odos piktybinių navikų atsiradimo. Nors atliekant tyrimą LEIDA (Gollnick, 2019) taip pat buvo nustatytas skirtumas tarp diklofenako ir imikvimodo atšakų, tas skirtumas buvo mažesnis ir pagal laiką iki naviko išsivystymo jo sąsajos su atitinkamo vaisto vartojimu tikimybė yra mažesnė, kadangi skirtumas tarp šių dviejų atšakų buvo nustatytas vėlesniame etape, be to, šių abiejų tyrimų negalima tiesiogiai palyginti.

Atliekant bendrą 14 mėn. trukmės tyrimų duomenų analizę, nustatytas reikšmingas statistinis odos navikų atvejų skaičių skirtumas tarp ingenolio disoksato ir tirpiklio atšakų, esant 4,9 proc. rizikos skirtumui (95 proc. pasikliautinis intervalas: 2,5–7,3 proc.). Tai lėmė nustatyti BLK, Bovenos ligos ir PLK atvejai. Ingenolio disoksatas yra glaudžiai susijęs su ingenolio mebutatu ir jo saugumo charakteristikos laikomos svarbiomis vertinant Picato saugumo charakteristikas. Registruotojas iškėlė hipotezę, kad šiuos rezultatus galėjo iškraipyti pakitimų atsinaujinimo biopsijos vietoje ingenolio disoksatu gydytiems pacientams tendencija, nes šie pakitimai vertinami, kaip gydymui atsparūs, dėl to paprastai atliekama biopsija. Šios hipotezės negalima atmesti, tačiau nustatytą skirtumą taip pat būtų galima paaiškinti tuo, kad ingenolio disoksatas skatina navikų augimą.

Atliekant tirpikliu kontroliuojamus 8 savaičių trukmės tolesnio stebėjimo klinikinius tyrimus, reikšmingo skirtumo pagal odos navikų atvejų skaičių nenustatyta. Vis dėlto, vertinant didesnę gydomos vietos plotą, atlikus bendrą trijų klinikinių tyrimų duomenų analizę, nustatytas reikšmingas statistinis skirtumas dėl tyrimo LP0105-1020 metu pacientams, kurių oda buvo stipriai pažeista saulės spindulių, išsivysčiusios KA. Atliekant ilgalaikius tirpikliu kontroliuojamus klinikinius tyrimus, reikšmingo odos piktybinių navikų atvejų skaičių skirtumo nenustatyta, nepaisant to, kokia buvo tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė ar koks buvo gydomo ploto paviršius. Atsižvelgiant į tai, kad odos vėžiniai dariniai tebėra palyginti reti reiškiniai ir dėl to juos gali būti sunku vertinti šiame kontekste, ingenolio mebutatu išgydžius AK židinius, kurie žinomi kaip ikivėžiniai dariniai, šio vaisto atšakoje odos vėžinių darinių atvejų turėtų būti mažiau nei tirpiklio atšakoje. Nesant tokio poveikio, taip pat būtų galima manyti, kad ingenolio mebutatas veiksmingas gydant kai kuriuos ikivėžinius AK židinius, bet kartu skatina kai kurių tipų odos navikų vystymąsi, nebent būtų nustatytas minėtas aptikimo šališkumas.

Vykdant poregistracinę priežiūrą buvo pranešama apie vis daugiau odos vėžinių darinių, įskaitant PLK, atvejų. Iš viso pranešta apie 84 odos vėžinių darinių atvejus. Dauguma odos piktybinių navikų atvejų (ypač PLK), apie kuriuos pranešta, buvo nustatyti praėjus mažiau nei 4 mėnesiams po gydymo Picato. Nors nebuvo įvertinta, kiek pacientų vartojo šį vaistą, atsižvelgiant į tai, kad pacientams buvo paskirta apytikriai 2,8 mln. gydymo šiuo vaistu kursų, atrodo, kad šį vaistą vartojusių pacientų skaičius neviršija žinomų teorinių šių ligų atvejų skaičių.

Nors kol kas nepavyko nustatyti aiškaus mechanizmo, kuris lemia skatinamąjį ingenolio mebutato poveikį navikų vystymuisi, negalima atmesti baltymų kinazės C (BKC) ir (arba) BKC ekspresijos slopinimo galimybes.

Atsižvelgiant į šias aplinkybes, taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad neseniai paskelbtame tyrime pateikta daugiau duomenų apie Picato veiksmingumą po 3 mėnesių (išnaikinta 67,3 proc. židinių) ir po 12 mėnesių (išnaikinta 42,9 proc. židinių). Nustatyta daug AK židinių atsinaujinimo atvejų. PRAC atkreipė dėmesį tai, kad atliekant šį tyrimą Picato veiksmingumas buvo mažesnis už 3 kitų gydymo priemonių (fotodinaminės terapijos (MAL-FTD), imikvimodo ir fluorouracilo) veiksmingumą. Autoriai atkreipė dėmesį į tai, kad nenumatytų toksinių reiškinių nenustatyta. Nors pripažįstama, kad šio tyrimo

statistinė galia veikiausiai buvo nepakankama piktybiškumui įvertinti, remiantis atvejais, kurie buvo nustatyti atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu ingenolį vartojusiems pacientams buvo nustatyti piktybiniai dariniai, piktybinių darinių atvejų buvo galima tikėtis. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad vietoj ingenolio mebutato, pavienius židinius galima išnaikinti ne tik taikant fotodinaminę terapiją, vartojant imikvimodą, fluorouracilą ir diklofenaką, bet ir taikant krioterapiją, atliekant kiuretažą bei chirurginę eksciziją.

Buvo atlikta išsami 14-os iš registruotojo finansuotų klinikinių tyrimų duomenų analizė ir vis dar yra neaiškumų dėl galimo aptikimo šališkumo poveikio, maskavimo panaikinimo poveikio, imikvimodo veikimo poveikio tyrimo LP0041-63 išvadai, ingenolio užsilaikymo žmogaus odoje laiko ir mechanizmo, dėl kurio pasireiškia navikų vystymąsi skatinantis jo poveikis.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad 2020 m. sausio 9 d. Picato registruotojas nusiuntė Europos Komisijai prašymą panaikinti šio vaisto registracijos pažymėjimą. Registruotojas nurodė, kad šis prašymas pateiktas dėl komercinių priežasčių.

Atsižvelgdamas į didėjančią susirūpinimą dėl su Picato siejamos galimos odos naviko išsivystymo gydymo vietoje rizikos, įskaitant galutinius tyrimo LP0041-63 rezultatus, ir atkreipdamas dėmesį į neseniai paskelbtus rezultatus, kurie taip pat patvirtina, kad ilgainiui Picato veiksmingumas sumažėja, PRAC rekomendavo atsargumo sumetimais laikinai sustabdyti registracijos pažymėjimo galiojimą, kol bus užbaigta peržiūra.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė remiantis farmakologinio budrumo duomenimis pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, ir visų pirma aptarė, ar nereikėtų, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi ir atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnyje nurodytas priežastis, imtis laikinųjų priemonių dėl Picato (ingenolio mebutato);
- PRAC peržiūrėjo komiteto šiuo metu turimą informaciją apie odos naviko išsivystymo gydymo vietoje riziką Picato (ingenolio mebutatu) gydytiems pacientams, surinktą atliekant klinikinius tyrimus, pateiktą poregistraciniuose pranešimuose ir gautą atliekant neklinikinius tyrimus; PRAC taip pat atkreipė dėmesį į registruotojo prašymą panaikinti registracijos pažymėjimą;
- PRAC nuomone, su odos piktybiniais navikais susiję įrodymai, kurie yra pagrįsti visais turimais duomenimis, kurie buvo surinkti atliekant ingenolio mebutato tyrimus, įskaitant statistiškai reikšmingą odos piktybinių navikų atvejų skirtumą tarp ingenolio mebutato ir imikvimodo grupių, kuris buvo nustatytas įvertinus tarpinius tyrimo LP0041-63 rezultatus ir patvirtintas galutiniais tyrimo rezultatais, kelia susirūpinimą;
- PRAC apsvarstė likusius neaiškumus dėl mechanizmo, kuris lemia ingenolio skatinamąjį poveikį navikų vystymuisi;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad neseniai atlikto tyrimo rezultatai taip pat patvirtino, kad Picato veiksmingumas ilgainiui sumažėja;
- todėl, didėjant susirūpinimui dėl galimai su Picato susijusios rimtos odos naviko išsivystymo rizikos, PRAC laikinai rekomenduoja atsargumo sumetimais pacientų nebegydyti vaistu Picato, kol bus užbaigta peržiūra.

Dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, jog Picato (ingenolio mebutato) naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja laikinai sustabdyti Picato (ingenolio mebutato) registracijos pažymėjimo galiojimą.