

**Priedas**  
**Mokslinēs išvados**

## Mokslinės išvados

Nuo pat tada, kai buvo įvertinta pirminė paraiška gauti Picato registracijos pažymėjimą, buvo reiškiamas susirūpinimas dėl galimo šio vaisto skatinamojo poveikio odos navikų vystymuisi. 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 placebą.

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 placebą, 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 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 gydomoje 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 atitinkamus registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas arba palikti juos galioti.

### PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Europos Sąjungoje Picato (ingenolio mebutatas) įregistruotas 2012 m. lapkričio mėn. centralizuotos procedūros būdu pagal suaugusiųjų aktinės keratozės (AK) bei hiperkeratozės ir hipertrofijos požymių gydymo indikaciją. Negydoma AK gali išsivystyti į odos piktybinius navikus. Picato 150 µg/g gelis tepamas ant veido ir galvos odos, o Picato 500 µg/g gelis skirtas liemens ir galūnių odai. Nuo pat tada, kai buvo įvertinta pirminė paraiška gauti registracijos pažymėjimą, buvo reiškiamas susirūpinimas dėl galimo Picato skatinamojo poveikio odos navikų vystymuisi. Todėl išduodant pirminį registracijos pažymėjimą, registruotojas buvo įpareigotas atlikti tyrimą, kad būtų galima įvertinti šio vaisto keliamą ilgalaikę PLK riziką, jį lyginant su imikvimodu (LP0041-63).

PRAC apsvarstė 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 poregistraciniu laikotarpiu gautuose pranešimuose pateiktus duomenis. PRAC taip pat apsvarstė 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, apsvarstyti atliekant neseniai paskelbtą tyrimą (Jansen, 2019) surinkti veiksmingumo duomenys.

Galutiniai tyrimo LP0041-63 rezultatai (21 vėžio atvejis, plg. su 6 atvejais) patvirtina statistškai reikšmingą odos piktybinių navikų, ypač plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK), 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 aktininę keratozę, tai nepadeda pasiekti numatyto tikslo išvengti odos piktybinių navikų atsiradimo. Be to, imikvimodas nėra skirtas gydyti PLK – pagal šią indikaciją vartojamo vaisto veiksmingumą dar reikia įrodyti. 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. Tyrimo LP0041-63 ingenolio mebutato atšakoje odos piktybiniai navikai buvo nustatyti maždaug 70 metų pacientams vyrams, kurių oda yra II tipo pagal Fitzpatricko (Fitzpatrick) skalę. Nė vieno paciento imuninės sistemos veikla nebuvo sutrikusi.

Atliekant bendrą keturių 14 mėn. trukmės tyrimų duomenų analizę, nustatytas statistiškai reikšmingas 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. Manoma, kad ingenolio disoksato, kuris savo struktūra yra glaudžiai susijęs su ingenolio mebutatu, biologinis aktyvumas panašus į ingenolio mebutato, o jo saugumo charakteristikomis galima apibūdinti 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 su ingenolio mebutatu, kuriuo buvo gydomas 25 cm<sup>2</sup> odos plotas, reikšmingo skirtumo pagal odos navikų atvejų skaičių nenustatyta. Vis dėlto, vertinant didesnę gydomos vietos plotą, atlikus bendrą trijų klinikinių tyrimų duomenų analizę, nustatytas statistiškai reikšmingas 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. Nors pirmiau aprašyto aptikimo šališkumo galimybės negalima atmesti, nesant tokio poveikio, taip pat būtų galima manyti, kad ingenolio mebutatu galima išgydyti kai kuriuos ikivėžinius AK židinius, bet jis taip pat skatina kai kurių odos navikų vystymąsi.

Taip pat buvo iškelta hipotezė, kad nustatytas odos navikų atvejų skaičiaus skirtumas gali būti susijęs su jau anksčiau susiformavusiais PLK židiniiais, kurie pasimatė, ingenolio mebutatu veiksmingai pašalinus AK. Tačiau, darant prielaidą, kad tokius rezultatus lėmė šis mechanizmas, vos užbaigus gydymą, ingenolio mebutato grupėse turėjo būti nustatytas didesnis PLK atvejų skaičius, palyginti su tirpiklio grupėmis, bet rezultatai buvo kitokie. Be to, vartojant kitus, veiksmingesnius vaistus nuo AK, jokio maskavimo panaikinimo efekto nenustatyta. Galiausiai, nepaisant esminių bendros skirtingais metodais atliktų tyrimų rezultatų analizės trūkumų, praėjus 4 mėnesiams ingenolio mebutato ir ingenolio disoksato grupėse nustatyta daugiau odos piktybinių navikų gydytoje vietoje atvejų, nei atitinkamai tirpiklio arba palyginamojo vaisto grupėse. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad jokio maskavimo panaikinimo efekto nepakaktų odos navikų atvejų skaičiaus skirtumui paaiškinti.

Vykdamt priežiūrą po vaisto pateikimo rinkai buvo pranešama apie nuosekliai didėjančią odos vėžinių darinių, įskaitant PLK, atvejų skaičių. 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 skaičiaus. Tačiau atvejų, apie kuriuos pranešta po vaisto pateikimo rinkai, duomenis sunku vertinti dėl protopatinio šališkumo (angl. *protopathic bias*). Be to, tikimybė, kad kas nors praneš apie reiškinius, kuriuos sukėlė prieš kelis mėnesius vartotas vaistas, yra mažesnė. Taigi, patikimiausia informacija surinkta atliekant atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus.

Apskritai, peržiūrėjus turimus duomenis, nepavyko nustatyti jokių rizikos veiksnių, pagal kuriuos pacientus būtų galima suskirstyti į mažos ir didelės odos navikų išsivystymo rizikos pavartojus ingenolio mebutato grupes.

Atsižvelgiant ingenolio mebutato cheminę struktūrą, negalima atmesti galimybės, kad jis gali turėti navikų vystymąsi skatinančių savybių. 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 galimybės.

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 į 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.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad vis dar yra tam tikrų neaiškumų dėl aptikimo šališkumo, PLK maskavimo panaikinimo ir imikvimodo aktyvumo galimo poveikio tyrimo LP0041-63 išvadai dėl laiko, kurį vaistas išlieka žmogaus odoje, ir mechanizmo, kuris lemia navikų vystymąsi skatinantį ingenolio poveikį. Vis dėlto, kaip paaiškinta pirmiau, nė vieno iš šių galimų veiksnių nepakaktų paaiškinti nustatyto odos navikų atvejų skaičiaus skirtumą.

PRAC taip pat įvertino, ar tam tikromis priemonėmis būtų galima sumažinti riziką iki priimtino lygio. Tačiau remiantis turimais duomenimis PRAC nepavyko nustatyti tokių priemonių ir pacientų populiacijos, kurioje šio vaisto naudos ir rizikos santykis būtų palankesnis.

Atsižvelgdamas į didelį susirūpinimą keliančius klausimus dėl odos navikų išsivystymo Picato gydymo vietoje pavojaus, įskaitant galutinius tyrimo LP0041-63 rezultatus, taip pat į tai, kad nepavyko nustatyti jokių tinkamų rizikos mažinimo priemonių, ir atkreipdamas dėmesį į neseniai publikuotus rezultatus, kuriais dar kartą pagrįsta, kad ilgai Picato veiksmingumas sumažėja, PRAC laikėsi nuomonės, kad pagal patvirtintą indikaciją vartojamo Picato naudos ir rizikos santykis yra nepalankus.

PRAC atkreipė dėmesį į sunkumus, kurių iškilo mokslinių konsultacijų darbo grupei peržiūrint registruotojo pateiktą atsitiktinių imčių tyrimo, kuriuo buvo numatyta išsamiau įvertinti odos piktybinių navikų vystymosi pavojų, protokolą, ir darbo grupės abejones dėl galimybės atlikti tokį tyrimą, turint omenyje, kad jam atlikti reikėtų labai didelės pacientų imties. PRAC laikėsi nuomonės, kad dėl esminių tyrimo modelio trūkumų, ne atsitiktinių imčių tyrimais nepavyktų surinkti reikšmingų duomenų dėl aptariamų susirūpinimą keliančių klausimų.

## **Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvarstė atsižvelgiant į farmakologinio budrumo duomenis pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Picato (ingenolio mebutato);
- PRAC peržiūrėjo visą turimą informaciją apie odos naviko išsivystymo gydomoje vietoje riziką Picato (ingenolio mebutatu) gydytiems pacientams, surinktą atliekant klinikinius tyrimus, pateiktą po vaisto pateikimo rinkai gautuose pranešimuose ir gautą atliekant neklinikinius tyrimus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad remiantis visais turimais duomenimis surinkti įrodymai, kad ingenolio mebutatas kelia odos navikų vystymosi pavojų, įskaitant tyrimo LP0041-63 galutinius rezultatus, kuriais patvirtintas statistiškai reikšmingas odos piktybinių navikų atvejų skaičiaus skirtumas tarp ingenolio mebutato ir imikvimodo grupių, kelia didžiulį susirūpinimą dėl šio vaisto saugumo;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tyrimo rezultatus, kuriais patvirtintas anksčiau nustatytas faktas, kad ilgai naudojami Picato veiksmingumas mažėja;
- PRAC nepavyko nustatyti priemonių, kuriomis būtų galima iki priimtino lygio sumažinti odos navikų vystymosi gydomoje vietoje riziką;
- PRAC nepavyko nustatyti jokio pacientų populiacijos pogrupio, kuriame gydymo Picato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką;

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

PRAC atkreipė dėmesį į 2020 m. vasario 11 d. Komisijos (galutinį) sprendimą C(2020)856, kuriuo, registruotojo prašymu, buvo panaikintas Picato registracijos pažymėjimas. Atsižvelgiant į tai, kad minėtas registracijos pažymėjimas buvo panaikintas, jokių reguliavimo veiksmų dėl šio registracijos pažymėjimo nerekomenduojama.

## **CHMP nuomonė**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

## ***Bendroji išvada***

Dėl minėtų priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Picato naudos ir rizikos santykis nėra palankus.

Atsižvelgiant į 2020 m. vasario 11 d. Komisijos (galutinį) sprendimą C(2020)856, kuriuo, registruotojo prašymu, buvo panaikintas Picato registracijos pažymėjimas, jokių reguliavimo veiksmų dėl šio registracijos pažymėjimo nerekomenduojama.