

I pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Sākotnējās reģistrācijas apliecības pieteikuma vērtēšanas laikā tika apsvērta *Picato* potenciālā spēja izraisīt ādas audzējus. *Picato* zāļu informācija 2017. gadā tika atjaunināta, lai norādītu, ka ingenola mebutāts 0,06 % ar ādas audzējiem (keratoakantomu (KA)) ir saistīts biežāk nekā placebo.

Turklāt vairākos pētījumos attiecībā uz dažādiem ādas audzējiem, tostarp bazālo šūnu karcinomu (BŠK), Bouena slimību un plakanšūnu karcinomu (PŠK), tika novērota nelīdzsvarota audzēju sastopamība ārstētajā apgabalā, ingenola mebutāta vai tā saistītā estera ingenola dizoksāta grupu salīdzinot ar salīdzinājuma zāļu vai placebo grupu. Tam tika piedāvāti vairāki skaidrojumi, un nevarēja izdarīt skaidrus secinājumus. Taču, ņemot vērā pamatoto iespējamību, ka ingenola esteri dažiem pacientiem var veicināt audzējus, tika uzdots veikt randomizētu kontrolētu pētījumu (RKT) un neiejaukšanās drošuma pētījumu, lai raksturotu šo risku un gūtu pārliecību par ilgtermiņa drošumu. Tika paustas bažas par šāda RKT veikšanu un pabeigšanu samērīgā laikā.

Ņemot vērā minētās bažas par potenciālu jaunu ādas audzēju risku ārstētajā apgabalā un grūtības iegūt atbilstošus datus, lai kļedētu neskaidrības par šādu risku, *PRAC* uzskatīja, ka ir jāpārskata visi pieejamie dati, tostarp dati no vēl notiekošiem pētījumiem, un jāizvērtē to ietekme uz *Picato* ieguvuma un riska attiecību apstiprinātajā indikācijā.

Tāpēc 2019. gada 3. septembrī EK saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances informācijas, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz *Picato* (ingenola mebutāta) ieguvumu un riska attiecību, kā arī izdot ieteikumu par saistītās reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu. EK arī lūdza aģentūru sniegt atzinumu par to, vai sabiedrības veselības aizsardzības nolūkā būtu jāveic pagaidu pasākumi.

Ieteikums attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, ko *PRAC* ieteikusi saistībā ar ingenola mebutātu, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem. Šie pagaidu pasākumi neietekmē pašlaik saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Picato (ingenola mebutāts) tika reģistrēts ES centralizētajā procedūrā 2012. gadā kā līdzeklis lietošanai uz ādas nehiperkeratotiskas, nehipertrofētas aktīniskās keratozes ārstēšanai pieaugušajiem. *Picato* 150 mikrogramu/g gelu lieto uz sejas un galvas ādas, bet *Picato* 500 mikrogramu/g gelu lieto uz rumpja un ekstremitātēm. *Picato* potenciālā spēja izraisīt ādas audzējus tika apsvērta sākotnējās reģistrācijas apliecības pieteikuma vērtēšanas laikā, un reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) tika uzdots veikt pētījumu, lai izvērtētu PŠK ilgtermiņa risku, salīdzinot ar imikvimodu (LP0041-63).

PRAC ņēma vērā šī pētījuma galīgos drošuma datus, kā arī kopējo pārskatu par visiem ādas audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos ar ingenola mebutātu un datus par ādas audzējiem no randomizētiem klīniskajiem pētījumiem ar ingenola dizoksātu un no pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem. *PRAC* arī ņēma vērā preklīniskos datus par iespējamajiem mehānismiem, kā *Picato* varētu strauji paātrināt audzēju augšanu vai palielināt to sastopamību. Tāpat tika apsvērti arī efektivitātes dati no nesen publicēta pētījuma, ņemot vērā zināmo *Picato* efektivitāti (*Jansen*, 2019).

Ļaundabīgo ādas audzēju biežuma statistiski nozīmīgo atšķirību starp ingenola mebutāta un aktīvās kontroles (imikvimoda) grupu, kas novērota pētījuma LP0041-63 starpposma rezultātos, apstiprina arī galīgie rezultāti (21 vēža gadījums, salīdzinot ar 6), un tas rada būtiskas bažas. Kaut arī RAĪ norāda, ka to varētu skaidrot ar imikvimodam raksturīgo efektivitāti, cita iespēja ir tāda, ka ar *Picato* neizdodas novērst ļaundabīgus ādas audzējus vai nu tāpēc, ka šīs zāles veicina ļaundabīgus ādas audzējus, vai arī tāpēc, ka tās, neskatoties uz mēreno iedarbību uz aktīnisko keratozi, tomēr neļauj sasniegt iecerēto mērķi novērst ļaundabīgu ādas audzēju attīstību. Lai gan pētījumā *LEIDA* (*Gollnick*, 2019) tika

novērota atšķirība arī starp diklofenaku un imikvimodu, šī atšķirība bija ierobežotāka un laiks līdz tās rašanās brīdim ir mazāk zīmīgs, jo atšķirība starp abām grupām parādījās vēlākā posmā, turklāt abus pētījumus nevar tieši salīdzināt.

Statistiski nozīmīgi atšķirās ādas audzēju biežums, salīdzinot ingenola dizoksātu un nesējvielu 14 mēnešus ilgu pētījumu apkopotajā analīzē, un riska starpība bija 4,9 % (95 % TI: 2,5 %, 7,3 %). To nosaka BŠK, Bouena slimība un PŠK. Ingenola dizoksāts ir cieši saistīts ar ingenola mebutātu, un tā drošuma profils tiek uzskatīts par atbilstošu *Picato* drošuma profila raksturošanai. RAĪ argumentēja, ka rezultātus varētu būt ietekmējusi arī tendence veikt biopsiju bojājumiem, kas atkārtoti radušies ar ingenola dizoksātu ārstētiem pacientiem, jo šie bojājumi tiek uzskatīti par "rezistentiem pret ārstēšanu", tāpēc parasti tiek nozīmēta biopsija. Šādu hipotēzi nevar izslēgt, bet, iespējams, novērotā nelīdzsvarotība ir skaidrojama ar to, ka ingenola dizoksāts stimulē audzēju augšanu.

Ar nesējvielu kontrolētos ingenola mebutāta klīniskajos pētījumos ar 8 nedēļu ilgu apsekojuma periodu ādas audzēju rašanās biežuma atšķirība nebija nozīmīga. Taču, izvērtējot lielāku ārstēto apgabalu, trīs klīnisko pētījumu apkopotajā analīzē ir statistiski nozīmīga atšķirība, ko nosaka KA attīstība pacientiem ar smagi saulē bojātu ādu, kas novērota pētījumā LP0105-1020. Ar nesējvielu kontrolētos ilgtermiņa pētījumos netika novērotas nozīmīgas atšķirības ļaundabīgu ādas veidojumu rašanās biežumā neatkarīgi no apsekošanas ilguma vai ārstētā apgabala laukuma. Atzīstot, ka ādas vēži joprojām ir salīdzinoši rets notikums, ko varētu būt grūti novērot šajā kontekstā, tam, ka ingenola mebutāts likvidē AK bojājumus, kuri ir apstiprināti kā pirmsvēža stadijas bojājumi, vajadzētu mazināt ādas vēžu rašanās biežumu, salīdzinot ar nesējvielas grupu. Šādas ietekmes neesamība var liecināt arī par to, ka ingenola mebutāts ārstē daļu pirmsvēža AK bojājumu, bet vienlaikus arī veicina dažus ādas audzējus, ja vien rezultātus nav ietekmējusi iepriekš minētā neobjektivitāte noteikšanā.

Pēc reģistrācijas uzraudzības periodā joprojām tiek ziņots par pieaugošu ādas vēžu skaitu, it īpaši PŠK. Kopumā ziņots par 84 ādas vēža gadījumiem. Lielāko daļu ļaundabīgo ādas audzēju, par kuriem ziņots, novēroja mazāk nekā 4 mēnešus pēc ārstēšanas ar *Picato*, it īpaši PŠK. Lai gan ietekmēto pacientu skaits nav aprēķināts, ņemot vērā to, ka ir veikti apmēram 2,8 miljoni ārstēšanas kursu, tas nešķiet lielāks par zināmajiem šo slimību fona rādītājiem.

Kaut arī pagaidām nav izdevies noskaidrot konkrēto mehānismu, kā ingenola mebutāts veicina audzējus, nevar izslēgt proteīnkināzes C (PKC)/PKC ekspresijas samazināšanu.

Šajā sakarībā arī tiek norādīts, ka nesen publicētā pētījumā sniegti plašāki pierādījumi par *Picato* efektivitātes līmeni 3. mēnesī (67,3 % slimības izzušana) un 12. mēnesī (42,9 % slimības izzušana). Ir novērots augstāks recidīvu rādītājs. PRAC ņēma vērā, ka šajā pētījumā *Picato* efektivitāte bija zemāka nekā 3 alternatīvajām terapijām (fotodinamiskajai terapijai (MAL-PDT), imikvimodam un fluoruracilam). Autori norādīja, ka nav ziņots par negaidītiem toksicitātes notikumiem. Kaut gan tiek atzīts, ka šis pētījums varbūt nebija piemērots ļaundabīgu audzēju vērtēšanai, pamatojoties uz ziņotajiem sastopamības rādītājiem klīniskajos pētījumos, kuros novēroti ļaundabīgi audzēji, lietojot ingenolu, ļaundabīgu audzēju gadījumi varētu būt sagaidāmi. PRAC norādīja, ka līdztekus fotodinamiskajai terapijai, imikvimodam, fluoruracilam un diklofenakam izolētu bojājumu gadījumā kā efektīvas alternatīvas ingenola mebutātam var izmantot krioterapiju, kiretāžu un ķirurģisku ekscīziju.

Kopumā bija pieejama detalizēta analīze par 14 no RAĪ sponsorētajiem klīniskajiem pētījumiem, un joprojām ir vairākas neskaidrības par iespējamās noteikšanas neobjektivitātes ietekmi, atmaskošanas ietekmi, imikvimoda aktivitātes ietekmi uz pētījumā LP0041-63 konstatēto, saglabāšanās ilgumu cilvēka ādā un ingenolam piemītošās audzējus veicinošās ietekmes mehānismu.

PRAC ņēma vērā to, ka 2020. gada 9. janvārī *Picato* reģistrācijas apliecības īpašnieks nosūtīja Eiropas Komisijai lūgumu atsaukt reģistrācijas apliecību. RAĪ norādīja, ka šim lūgumam ir komerciāli iemesli.

Ņemot vērā pieaugošās bažas par iespējamu ādas audzēju risku ārstētajā apgabalā, lietojot *Picato*, tostarp pētījuma LP0041-63 galīgos rezultātus, un ievērojot nesen publicētos rezultātus, kas arī pamato to, ka *Picato* efektivitāte ilgākā laikā nesaglabājas, PRAC ieteica piesardzības nolūkos uz laiku apturēt reģistrācijas apliecību, kamēr tiek veikta izvērtēšana.

PRAC pagaidu ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izskatīja saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu ierosināto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, jo īpaši vajadzību zālēm *Picato* (ingenola mebutātam) noteikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu, ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EK 116. pantā sniegto pamatojumu.
- PRAC izskatīja komitejai pašlaik pieejamo informāciju no klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem un preklīniskajiem pētījumiem par ādas audzēju risku ārstētajā apgabalā ar *Picato* (ingenola mebutātu) ārstētiem pacientiem. PRAC arī ņēma vērā RAĪ lūgumu atsaukt reģistrācijas apliecību.
- PRAC uzskatīja par satraucošiem pierādījumus par ļaundabīgiem ādas audzējiem visos pieejamajos datos par ingenola mebutātu, tostarp statistiski nozīmīgā ļaundabīgu ādas veidojuma rādītāju nelīdzsvarotība, ingenola mebutātu salīdzinot ar imikvimodu, kā novērots pētījuma LP0041-63 starpposma rezultātos un apstiprināts ar pētījuma galīgajiem rezultātiem.
- PRAC apsvēra pārējās neskaidrības par ingenolam piemītošās audzējus veicinošās ietekmes mehānismu.
- PRAC ņēma vērā nesen veikta pētījuma rezultātus, kas apstiprina, ka *Picato* efektivitāte laika gaitā nesaglabājas.
- Tāpēc, tā kā pieaug bažas par nopietnu ādas audzēju risku, kas varbūtēji ir saistīts ar *Picato*, PRAC pagaidām iesaka piesardzības nolūkos vairs neārstēt pacientus ar *Picato*, kamēr turpinās pārskatīšanas procedūra.

Tādēļ komiteja uzskatīja, ka *Picato* (ingenola mebutāta) ieguvuma un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu komiteja iesaka uz laiku apturēt *Picato* (ingenola mebutāta) reģistrācijas apliecību.