

Pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Jau kopš *Picato* sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikuma izvērtēšanas ir bijušas bažas par to, ka šīs zāles var 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 randomizēti kontrolētu pētījumu (*RCT*) un neiejaukšanās drošuma pētījumu, lai raksturotu šo risku un gūtu pārliecību par drošumu. Tika paustas bažas par šāda *RCT* veikšanu un pabeigšanu samērīgā laikā.

Ņemot vērā minētās bažas par potenciālu jaunu ādas audzēju risku ārstētajā apgabalā un grūtības iegūt atbilstošus datus, lai kļiedētu 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 Eiropas Komisija saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja *PRAC* novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz *Picato* (ingenola mebutāta) ieguvuma un riska attiecību, kā arī izdot ieteikumu par saistīto reģistrācijas apliecību saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Picato (ingenola mebutāts) tika reģistrēts ES centralizētajā procedūrā 2012. gada novembrī kā līdzeklis lietošanai uz ādas nehiperkeratotiskas, nehipertrofētas aktīniskās keratozes (AK) ārstēšanai pieaugušajiem. Neārstēta AK var attīstīties par ļaundabīgiem ādas audzējiem. *Picato* 150 mikrogramu/g gelu lieto uz sejas un galvas ādas, bet *Picato* 500 mikrogramu/g gelu lieto uz rumpja un ekstremitātēm. Tomēr jau kopš sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikuma izvērtēšanas ir bijušas bažas par to, ka *Picato* var izraisīt ādas audzējus. Tāpēc sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikuma procedūras laikā RAĪ tika uzdots veikt pētījumu, lai izmeklētu 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, datus par ādas audzējiem no randomizētiem klīniskajiem pētījumiem ar ingenola dizoksātu un no pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem. *PRAC* arī ņēma vērā neklīniskos datus par iespējamiem mehānismiem, kā *Picato* varētu strauji paātrināt audzēju augšanu vai palielināt to sastopamību. Tāpat tika apsvērti arī efektivitātes dati no nesēn publicēta pētījuma, ņemot vērā zināmo *Picato* efektivitāti (Jansen, 2019).

Ļaundabīgo ādas audzēju, īpaši plakanšūnu karcinomas (PŠK), 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 gan 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, neraugoties uz mēreno iedarbību uz aktīnisko keratozi, tās tomēr neļauj sasniegt iecerēto mērķi novērst ļaundabīgu ādas audzēju attīstību. Turklāt imikvimods nav indicēts PŠK ārstēšanai, un tā efektivitāte PŠK gadījumā vēl ir jāpierāda. 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. Pētījumā LP0041-63 ingenola mebutāta grupā ļaundabīgie ādas audzēji radās vīriešu dzimuma pacientiem vecumā ap 70 gadiem, galvenokārt ar II ādas tipu saskaņā ar Ficpatrika klasifikāciju. Nevienam pacientam nebija imūnkompromitēts stāvoklis.

Statistiski nozīmīgi atšķirās ādas audzēju biežums, salīdzinot ingenola dizoksātu un nesējvielu četrus 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. Uzskata, ka ingenola dizoksātam, kas ir strukturāli ļoti radniecīgs ingenola mebutātam, ir līdzīga bioloģiskā aktivitāte kā ingenola mebutātam, un tā drošuma profilu uzskata par piemērotu *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 norīkota biopsija. Šādu hipotēzi nevar izslēgt, bet, iespējams, novērotā atšķirība ir skaidrojama ar to, ka ingenola dizoksāts stimulē audzēju augšanu.

Ar nesējvielu kontrolētos ingenola mebutāta klīniskajos pētījumos, kur ārstēja 25 cm² lielus ādas laukumus un apsekojuma periods bija 8 nedēļu ilgs, ādas audzēju rašanās biežuma atšķirība nebija nozīmīga. Taču, izvērtējot lielāku ārstēto laukumu, 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 reti 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. Lai gan nevar izslēgt iepriekš aprakstīto noteikšanas neobjektivitāti, šādas ietekmes neesamība var liecināt arī par to, ka ingenola mebutāts ārstē daļu pirmsvēža AK bojājumu, bet vienlaikus arī veicina dažus ādas audzējus.

Tika arī pausts pieņēmums, ka novērotās ādas audzēju rādītāju atšķirības var būt saistītas ar jau esošiem PŠK bojājumiem, kas tiek atsegti, kad ingenola mebutāts ir efektīvi likvidējis AK. Taču, pieņemot, ka ir šāds mehānisms, drīz pēc ārstēšanas ingenola mebutāta grupās tiktu novērots lielāks PŠK gadījumu skaits nekā nesējvielas grupās, bet tas netika novērots. Turklāt ar citām – efektīvākām – AK terapijām netika novērots nekāds bojājumu "atsegšanas" efekts. Visbeidzot, neraugoties uz raksturīgajiem ierobežojumiem, apvienojot rezultātus no pētījumiem ar atšķirīgu metodoloģiju, pēc 4 mēnešiem tika novērots ļaundabīgu ādas veidojumu pieaugums ārstētajā ādas apgabalā ingenola mebutāta vai ingenola dizoksāta grupās, salīdzinot ar nesējvielas vai salīdzinājuma zāļu grupām. Tāpēc PRAC uzskatīja, ka ar bojājumu atsegšanas efektu nevar izskaidrot ādas audzēju biežuma atšķirības.

Pēc reģistrācijas uzraudzības periodā pastāvīgi tika 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. Tomēr datus par gadījumiem pēc reģistrācijas periodā ir grūti interpretēt protopātiskas neobjektivitātes dēļ. Turklāt maz ticams, ka tiks ziņots par notikumu saistību ar ārstēšanu, kas tika saņemta pirms vairākiem mēnešiem. Tāpēc visuzticamākā ir informācija no randomizēti kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem.

Kopumā, balstoties uz pieejamajiem datiem, nevarēja noteikt nekādus riska faktorus, kas ļautu iedalīt pacientus zema vai augsta ādas audzēju riska kategorijā konkrēti pēc ingenola mebutāta lietošanas.

Ņemot vērā ingenola mebutāta ķīmisko struktūru, nevar izslēgt, ka tam var piemist audzējus veicinošas īpašības. 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.

PRAC arī norādīja, ka pastāv neskaidrības par noteikšanas neobjektivitātes, PŠK atsegšanas un imikvimoda aktivitātes ietekmi uz pētījumā LP0041-63 konstatētajiem datiem par laiku, cik ilgi viela saglabājas cilvēka ādā, un par ingenolam piemērošās audzējus veicinošās ietekmes mehānismu. Tomēr, kā skaidrots iepriekš, ne ar vienu no šiem iespējamajiem ietekmes veidiem nevar pietiekami izskaidrot novērotās ādas audzēju rādītāju atšķirības.

PRAC arī vērtēja, vai kādi pasākumi ļautu mazināt risku līdz pieņemamam līmenim. Tomēr, balstoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* nevarēja identificēt šādus pasākumus vai pacientu grupu, kurā ieguvumu un riska attiecība būtu pozitīvāka.

Ņemot vērā ar *Picato* saistītās nopietnās bažas par ādas audzēju risku ārstētajā ādas apgabalā, tostarp pētījuma LP0041-63 galīgos rezultātus, nevarēja identificēt nekādus piemērotus riska mazināšanas pasākumus, un, ievērojot nesen publicētos rezultātus, kas papildus pamato, ka *Picato* efektivitāte laika gaitā nesaglabājas, *PRAC* uzskatīja, ka *Picato* ieguvumu un riska attiecība apstiprinātajā indikācijā ir negatīva.

PRAC norādīja uz problēmām, ko puda zinātniskā padomdevēju darba grupa, izskatot protokolu RAĪ ierosinātam randomizētam klīniskajam pētījumam, lai plašāk izpētītu ļaundabīgu ādas audzēju risku, un apšaubīja, vai pētījumu būtu iespējams praktiski izpildīt, jo tam būtu vajadzīgs ļoti liels parauga apmērs. *PRAC* uzskatīja, ka raksturīgo plānojuma ierobežojumu dēļ nerandomizētos pētījumos netiktu iegūti jēgpilni dati par attiecīgajām bažām.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par *Picato* (ingenola mebutāts).
- *PRAC* izskatīja visu pieejamo informāciju no klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem un neklīniskajiem pētījumiem par ādas audzēju risku ārstētajā apgabalā ar *Picato* (ingenola mebutātu) ārstētiem pacientiem.
- *PRAC* uzskatīja, ka no visiem pieejamajiem datiem gūtie pierādījumi par ingenola mebutāta izraisītu ļaundabīgu ādas audzēju risku, tostarp statistiski nozīmīgā ļaundabīgu ādas audzēju biežuma atšķirība, ingenola mebutātu salīdzinot ar imikvimodu, ko apstiprina pētījuma LP0041-63 galīgie rezultāti, rada nopietnas bažas par drošumu.
- Tāpat *PRAC* ņēma vērā pētījumu rezultātus, kas pamatoto iepriekš novēroto *Picato* efektivitātes samazināšanos laika gaitā.

- *PRAC* nevarēja identificēt pasākumus, kas ļautu ārstētajā apgabalā mazināt ādas audzēju risku līdz pieņemamam līmenim.
- *PRAC* arī nevarēja identificēt nevienu pacientu apakšgrupu, kurā ieguvums no ārstēšanas ar *Picato* pārsniegtu šo zāļu radīto risku.

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

PRAC ņēma vērā Komisijas 2020. gada 11. februāra Lēmumu C(2020)856 (galīgā redakcija) par *Picato* reģistrācijas apliecības atsaukšanu pēc RAĪ pieprasījuma. Tā kā attiecīgā reģistrācijas apliecība ir atsaukta, netiek ieteikti nekādi regulatīvie pasākumi saistībā ar reģistrācijas apliecību.

***CHMP* atzinums**

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

CHMP attiecīgi uzskata, ka *Picato* ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva.

Ņemot vērā Komisijas 2020. gada 11. februāra Lēmumu C(2020)856 (galīgā redakcija) par *Picato* reģistrācijas apliecības atsaukšanu pēc RAĪ pieprasījuma, netiek ieteikti nekādi regulatīvie pasākumi saistībā ar reģistrācijas apliecību.