

Aneks I

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W ramach oceny wstępnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato rozważano, czy może on wywoływać nowotwory skóry. W 2017 r. zaktualizowano druki informacyjne produktu leczniczego Picato w celu uwzględnienia zwiększenia występowania nowotworów skóry (rogowiaaka kolczystokomórkowego) po zastosowaniu mebutynianu ingenolu w stężeniu 0,06% w porównaniu z placebo.

Ponadto w ramach kilku badań w grupach porównujących mebutynian ingenolu albo jego pochodną estrową dysoksynian ingenolu z lekiem porównawczym lub placebo zaobserwowano nierównowagę w występowaniu nowotworów w leczonym obszarze w zakresie kilku rodzajów nowotworów skóry, w tym raka podstawnkomórkowego, choroby Bowena i raka kolczystokomórkowego. Przedstawiono kilka wyjaśnień takiej nierównowagi, ale nie dało się wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Mając jednak na względzie realistyczne prawdopodobieństwo, że estry ingenolu mogą sprzyjać występowaniu nowotworów u niektórych pacjentów, zalecono przeprowadzenie badania randomizowanego z grupą kontrolną oraz nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w celu określenia ryzyka i potwierdzenia bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu leczniczego. Pojawiły się wątpliwości co do przebiegu i zakończenia takiego badania randomizowanego z grupą kontrolną w uzasadnionym czasie.

W świetle powyższych wątpliwości dotyczących potencjalnego ryzyka powstania nowego nowotworu skóry w leczonym obszarze oraz trudności w wygenerowaniu danych odpowiednich do weryfikacji niepewności związanej z tym ryzykiem Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) uznał, że należy przeprowadzić kontrolę wszystkich dostępnych danych — w tym danych z trwających badań — i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Picato w zarejestrowanym wskazaniu.

W dniu 3 września 2019 r. Komisja Europejska zainicjowała procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC z wnioskiem o ocenę wpływu omówionych powyżej problemów na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu) i o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Europejskiej Agencji Leków (EMA) o wydanie opinii o ewentualnej konieczności zastosowania środków tymczasowych w celu ochrony zdrowia publicznego.

Niniejsze zalecenie dotyczy jedynie środków tymczasowych rekomendowanych przez PRAC w odniesieniu do mebutynianu ingenolu na podstawie danych dostępnych w tym czasie. Zalecone środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik oceny prowadzonej obecnie zgodnie z procedurą określoną w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Produkt leczniczy Picato (mebutynian ingenolu) dopuszczono do obrotu w UE w ramach procedury scentralizowanej przeprowadzonej w listopadzie 2012 r. ze wskazaniem do leczenia miejscowego rogowacenia słonecznego (starczego), bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych. Produkt leczniczy Picato 150 µg/g żelu stosuje się na skórę twarzy i głowy, a produkt leczniczy Picato 500 µg/g żelu — na skórę tułowia i kończyn. W ramach oceny wstępnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato rozważano, czy może on wywoływać nowotwory skóry, a podmiotowi odpowiedzialnemu mającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zalecono przeprowadzenie badania w celu określenia długoterminowego ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego w porównaniu z imikwimodem (LP0041-63).

PRAC uwzględnił końcowe dane o bezpieczeństwie stosowania z tego badania, a także omówienie wszystkich przypadków nowotworów skóry w badaniach klinicznych z mebutynianem ingenolu oraz dane dotyczące występowania nowotworów skórnych z randomizowanych badań klinicznych z dysoksynianem ingenolu i dane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. PRAC uwzględnił też dane niekliniczne na temat mechanizmów, przez które stosowanie produktu leczniczego Picato może prowadzić do gwałtownie przyspieszonego wzrostu nowotworów albo zwiększonej zapadalności na nowotwory. Ponadto w kontekście znanej skuteczności produktu leczniczego Picato uwzględniono dane dotyczące skuteczności, zawarte w niedawno opublikowanych wynikach badania (Jansen, 2019).

Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nowotworu złośliwego skóry pomiędzy mebutynianem ingenolu a lekiem porównawczym (imikwimodem) w wynikach z analizy pośredniej w badaniu LP0041-63 potwierdzają wyniki końcowe (21 przypadków nowotworów w porównaniu z 6). Budzi to znaczny niepokój. Choć podmiot odpowiedzialny sugerował, że różnicę tę można tłumaczyć charakterystyczną skutecznością imikwimodu, to istnieje alternatywna możliwość — produkt leczniczy Picato nie zapobiega nowotworom złośliwym, ponieważ sam przyczynia się do występowania nowotworów złośliwych skóry albo pomimo umiarkowanego działania w przypadku rogowacenia słonecznego (starczego) stosowanie produktu leczniczego nie pozwala osiągnąć oczekiwanego celu, tj. nie zapobiega rozwojowi nowotworów złośliwych skóry. Różnicę między diklofenakiem a imikwimodem zaobserwowano też w badaniu LEIDA (Gollnick, 2019), ale była ona bardziej ograniczona; czas wystąpienia efektów nie pozwala wyciągnąć dalszych wniosków, ponieważ różnica między dwiema grupami pojawiła się w późniejszym okresie, a badań nie można bezpośrednio ze sobą porównać.

W analizie zbiorczej danych z 14-miesięcznych badań stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nowotworów skóry pomiędzy dysoksynianem ingenolu a nośnikiem, a różnica ryzyka wyniosła 4,9% (95% przedział ufności [CI]: 2,5%, 7,3%). Rezultat ten wiąże się z wystąpieniem raka podstawnokomórkowego, choroby Bowena i raka kolczystokomórkowego. Dysoksynian ingenolu jest ściśle związany z mebutynianem ingenolu, dlatego uznaje się, że jego profil bezpieczeństwa jest właściwy do scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Picato. Podmiot odpowiedzialny sugerował, że wyniki mogą być zakłócone przez tendencję do wykonywania biopsji zmian, które występują ponownie u osób leczonych dysoksynianem ingenolu — zmiany te uznawane są za oporne na leczenie, więc rutynowo wymagają biopsji. Nie można wykluczyć takiej hipotezy, ale wyjaśnieniem zaobserwowanej nierównowagi mogłoby być też pobudzenie wzrostu nowotworu przez dysoksynian ingenolu.

W 8-tygodniowym badaniu klinicznym mebutynianu ingenolu z grupą kontrolną stosującą nośnik nie zauważono istotnych różnic w częstości występowania nowotworów skóry. Biorąc jednak pod uwagę większy obszar skóry, na którym stosowane jest leczenie, w analizie zbiorczej danych z trzech badań klinicznych pojawia się statystycznie istotna różnica, wynikająca z rozwoju rogowaka kolczystokomórkowego u pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami wywołanymi promieniowaniem słonecznym w badaniu LP0105-1020. W długoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosującą nośnik nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu nowotworów złośliwych skóry — niezależnie od długości okresu obserwacji kontrolnej ani wielkości powierzchni obszaru leczenia. W tym kontekście potwierdzenie, że nowotwory skóry to względnie rzadkie zdarzenia, może być trudne, ponieważ oczekuje się, że likwidacja rogowacenia słonecznego (starczego), który jest stanem przednowotworowym, na skutek stosowania mebutynianu ingenolu zmniejszy częstość występowania nowotworów skóry w porównaniu z grupą stosującą nośnik. Brak takiego działania może też sugerować, że mebutynian ingenolu leczy niektóre zmiany o charakterze rogowacenia słonecznego (starczego), które są zmianami przednowotworowymi, ale jednocześnie przyczynia się do występowania nowotworów skóry — chyba że interpretację zakłócałby opisany powyżej błąd systematyczny z diagnozowania.

W obserwacjach po wprowadzeniu do obrotu wciąż zgłaszano coraz więcej przypadków nowotworów skóry, zwłaszcza raka kolczystokomórkowego. Łącznie zgłoszono 84 przypadki nowotworów skóry. Większość zgłoszonych nowotworów złośliwych skóry, a zwłaszcza raka kolczystokomórkowego, zaobserwowano w ciągu mniej niż 4 miesięcy od zastosowania leczenia produktem Picato. Choć nie oszacowano poziomu narażenia pacjentów, to przy uwzględnieniu podania 2,8 miliona cykli leczenia nie wydaje się, by taki wynik przewyższał podstawowe częstości występowania tych chorób.

Mimo że obecnie nie można określić jasnego mechanizmu przyczyniania się mebutynianu ingenolu do występowania nowotworów, to nie da się wykluczyć udziału kinazy białkowej C (PKC) / regulacji ekspresji PKC w dół.

W tym kontekście należy też zauważyć, że niedawno opublikowane wyniki badania dostarczają nowych dowodów na poziom skuteczności produktu leczniczego Picato po 3 miesiącach (ustępowanie 67,3% zmian) oraz 12 miesiącach (ustępowanie 42,9% zmian). Obserwuje się wysoki wskaźnik nawrotów. PRAC zauważył, że w tym badaniu skuteczność produktu leczniczego jest niższa od skuteczności trzech alternatywnych sposobów leczenia (terapii fotodynamicznej [MAL-PDT], imikwimodu i fluorouracylu). Autorzy informują, że nie zgłoszono przypadków nieoczekiwanych działań toksycznych. Mimo potwierdzenia, że w badaniu prawdopodobnie nie było nastawienia na ocenę występowania nowotworów złośliwych, to na podstawie zapadalności określonej w badaniach klinicznych z udziałem ingenolu, w których obserwowano wystąpienie takich zmian, pojawienie się nowotworów złośliwych mogło być oczekiwane. PRAC zauważył, że poza terapią fotodynamiczną, imikwimodem, fluorouracylem i diklofenakiem inne niż mebutynian ingenolu, skuteczne metody leczenia izolowanych zmian obejmują krioterapię, łyżeczowanie i wycięcie chirurgiczne.

Dostępna była szczegółowa analiza 14 badań klinicznych sponsorowanych przez podmiot odpowiedzialny; mimo to pozostaje wiele wątpliwości dotyczących możliwego wystąpienia błędu systematycznego z diagnozowania, skutków demaskacji, wpływu aktywności imikwimodu na wyniki badania LP0041-63, czasu retencji w skórze człowieka i mechanizmu odpowiedzialnego za przyczynianie się ingenolu do występowania nowotworów.

PRAC odnotował, że w dniu 9 stycznia 2020 r. podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Picato przesłał do Komisji Europejskiej prośbę o wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jako uzasadnienie podmiot odpowiedzialny wskazał przyczyny komercyjne.

Uwzględniwszy rosnące wątpliwości dotyczące ryzyka ewentualnego wystąpienia nowotworu skóry w obszarze leczenia produktem Picato, a także wyniki końcowe badania LP0041-63 i niedawno opublikowane wyniki potwierdzające dodatkowo, że skuteczność produktu leczniczego Picato nie utrzymuje się z czasem, PRAC zalecił, jako środek ostrożności, tymczasowe zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na czas dokonywania oceny.

Powody tymczasowego zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w szczególności w kontekście konieczności zastosowania środków tymczasowych zgodnie z art. 20 pkt 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wszczęcie względem produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu) procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, z uwzględnieniem podstaw zawartych w art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC ocenił informacje — dostępne obecnie Komitetowi, pochodzące z badań klinicznych, raportów po wprowadzeniu do obrotu i badań nieklinicznych — dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworu skóry w leczonym obszarze w przypadku pacjentów stosujących produkt Picato

(mebutynianu ingenolu). PRAC miał też na względzie prośbę podmiotu odpowiedzialnego o wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

- PRAC uznał, że dowody na występowanie nowotworów złośliwych skóry, wynikające ze wszystkich dostępnych danych dotyczących mebutynianu ingenolu — obejmujące istotną statystycznie nierównowagę w występowaniu nowotworów złośliwych skóry pomiędzy mebutynianem ingenolu a imikwimodem, zaobserwowane w wynikach pośrednich badania LP0041-63 i potwierdzone w końcowych wynikach badania — są niepokojące.
- PRAC rozważył pozostałe obawy dotyczące mechanizmu przyczyniania się ingenolu do występowania nowotworów.
- PRAC odnotował, że wyniki ostatniego badania potwierdzają dodatkowo, że skuteczność produktu leczniczego Picato nie utrzymuje się z czasem.
- Ze względu na rosnące wątpliwości dotyczące poważnego ryzyka wystąpienia nowotworów skóry o możliwym związku z produktem leczniczym Picato PRAC zaleca, aby na czas przeprowadzania oceny zastosować środki ostrożności, co oznacza, że pacjenci nie powinni dalej stosować leczenia produktem Picato.

W związku z tym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu) nie jest korzystny.

Dlatego też zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE Komitet zaleca tymczasowe zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Picato (mebutynianu ingenolu).