

Príloha I

Vedecké závery

Vedecké závery

Počas pôvodného hodnotenia žiadosti o povolenie na uvedenie lieku Picato na trh sa posudzoval potenciál lieku vyvolať nádory kože. V roku 2017 boli informácie o lieku Picato aktualizované, aby sa v nich premietol nadmerný výskyt nádorov kože [keratoakantóm (KA)] pri použití 0,06 % ingenol mebutátu v porovnaní s placebom.

V niekoľkých štúdiách sa ďalej zaznamenala nerovnováha vo výskyte nádorov v liečenej oblasti v prípade niekoľkých typov nádorov kože vrátane bazocelulárneho karcinómu (BCC), Bowenovej choroby a skvamocelulárneho karcinómu (SCC) medzi ingenol mebutátom alebo jeho príbuzným esterom ingenol dizoxátom a ramenami s komparátorom alebo placebom. Pre tieto nerovnováhy bolo navrhnutých niekoľko vysvetlení, pričom nebolo možné vyvodiť žiadne jednoznačné závery. Vzhľadom na odôvodnenú možnosť, že estery ingenolu môžu u niektorých pacientov podporovať vznik nádoru, však bolo na charakterizáciu tohto rizika a opätovné uistenie o dlhodobej bezpečnosti nariadené randomizované kontrolované skúšanie (RCT) a neintervenčná štúdia bezpečnosti. Následne boli vznesené výhrady týkajúce sa vedenia a dokončenia takéhoto randomizovaného kontrolovaného skúšania v primeranej lehote.

Vzhľadom na vyššie uvedenú výhradu týkajúcu sa potenciálneho rizika vzniku nového nádoru kože v liečenej oblasti a ťažkosti pri získavaní príslušných údajov na riešenie neistoty týkajúcej sa tohto rizika Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) usúdil, že by sa mali preskúmať všetky dostupné údaje vrátane údajov z prebiehajúcich štúdií a ich vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Picato v schválenej indikácii.

Európska komisia preto 3. septembra 2019 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 na základe farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Picato (ingenol mebutát) a aby vydal odporúčanie, či sa má príslušné povolenie na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Európska komisia okrem toho požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sú na ochranu verejného zdravia potrebné dočasné opatrenia.

Súčasný odporúčanie sa týka len dočasných opatrení odporúčaných výborom PRAC pre ingenol mebutát na základe údajov dostupných v tomto čase. Tieto dočasné opatrenia nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Picato (ingenol mebutát) bol v EÚ povolený na základe centralizovaného postupu v novembri 2012 na kožnú liečbu nehyperkeratotickéj a nehypertrofickéj aktinickej keratózy u dospelých. Gél Picato 150 mikrogramov/gram sa používa na tvár a pokožku hlavy, zatiaľ čo gél Picato 500 mikrogramov/gram sa používa na trup a končatiny. Počas hodnotenia pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh sa posudzoval potenciál lieku Picato indukovať nádory kože a v rámci povolenia na uvedenie na trh sa nariadilo uskutočnenie skúšania s cieľom preskúmať dlhodobé riziko SCC v porovnaní s imikvimodom (LP0041-63).

Výbor PRAC posudzoval konečné údaje o bezpečnosti z tejto štúdie, ako aj kumulatívny prehľad všetkých prípadov nádorov kože v klinických skúšaniach s ingenol mebutátom, údaje o nádoroch kože z randomizovaných klinických skúšaní s ingenol dizoxátom a zo správ po uvedení lieku na trh. Výbor PRAC posudzoval tiež neklinické údaje o mechanizmoch, prostredníctvom ktorých môže liek Picato viesť ku prudkému zrýchlenému rastu alebo zvýšenému výskytu nádorov. Okrem toho sa údaje o účinnosti z nedávno uverejneného skúšania posudzovali v kontexte známej účinnosti lieku Picato (Jansen, 2019).

Významný štatistický rozdiel vo výskyte malignity kože medzi ingenol mebutátom a aktívnou kontrolou (imikvimod) pozorovaný v predbežných výsledkoch skúšania LP0041-63 je potvrdený v konečných výsledkoch (21 karcinómov v porovnaní so 6 karcinómami), čo predstavuje najzávažnejšiu výhradu. Hoci držiteľ povolenia na uvedenie na trh uvádza, že by sa to mohlo vysvetliť prirodzenou účinnosťou imikvimodu, alternatívnou možnosťou je, že liek Picato nebráni malignitám buď preto, že podporuje malignity kože, alebo preto, že napriek miernemu účinku na aktinickú keratózu nevedie k očakávanému cieľu, ktorým je prevencia vzniku malignít kože. Zatiaľ čo sa v skúšaní LEIDA pozoroval tiež rozdiel medzi diklofenakom a imikvimodom (Gollnick, 2019), tento rozdiel bol viac obmedzený a čas do nástupu je menej presvedčivý, keďže rozdiel medzi týmito dvomi ramenami sa objavil v neskoršej fáze a okrem toho, obe skúšania nemožno priamo porovnávať.

V súhrnnej analýze 14-mesačných skúšaní sa zistil významný štatistický rozdiel vo výskyte nádorov kože medzi ingenol dizoxátom a vehikulom, s rozdielom rizika 4,9 % (95 % IS: 2,5 %, 7,3 %). Je to ovplyvnené bazocelulárnym karcinómom, Bowenovou chorobou a skvamocelulárnym karcinómom. Ingenol dizoxát je veľmi podobný ingenol mebutátu a jeho bezpečnostný profil sa považuje za relevantný pre charakterizáciu bezpečnostného profilu lieku Picato. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že výsledky môžu byť skreslené tendenciou bioptovať lézie, ktoré sa opätovne vyskytujú u jedincov liečených ingenol dizoxátom, pretože tieto lézie sú vnímané ako „rezistentné voči liečbe“, ktorá si bežne vyžaduje biopsiu. Túto hypotézu nemožno vylúčiť, stimulácia rastu nádoru ingenol dizoxátom by však mohla tiež vysvetľovať pozorovanú nerovnováhu.

V 8-týždňových následných vehikulom kontrolovaných klinických skúšaniach s ingenol mebutátom sa nezistil významný rozdiel vo výskyte nádorov kože. Keď sa však posudzuje väčšia liečená oblasť, existuje významný štatistický rozdiel v súhrnnej analýze troch klinických skúšaní riadenej vznikom KA u pacientov so závažným poškodením od slnka, pozorovaný v skúšaní LP0105-1020. V dlhodobých klinických skúšaniach, v ktorých sa podávalo vehikulum, sa nepozoroval významný rozdiel vo výskyte malignity kože, bez ohľadu na dĺžku sledovania alebo plochu liečenej oblasti. Keďže sa uznáva, že karcinómy kože sú stále relatívne zriedkavé a v tomto kontexte môže byť ťažké ich pozorovať, možno očakávať, že odstránenie AK lézií, známych ako prekancerózne, ingenol mebutátom zníži výskyt karcinómov kože v porovnaní s ramenom, v ktorom sa podáva vehikulum. Neprítomnosť takého účinku by tiež mohla naznačovať, že ingenol mebutát lieči určité prekancerózne AK lézie, ale podporuje tiež vznik určitých nádorov kože, pokiaľ by sa nevyskytla vyššie uvedená detekčná odchýlka.

V rámci dohľadu po uvedení na trh je hlásených stále viac prípadov kožných karcinómov, najmä SCC. Celkovo je hlásených 84 prípadov kožných karcinómov. Väčšina hlásených malignít kože sa pozorovala menej ako 4 mesiace po liečbe liekom Picato, najmä v prípade SCC. Aj keď expozícia pacientov nebola odhadnutá, vzhľadom na odhadovaných 2,8 milióna uskutočnených liečebných cyklov sa nezdá byť vyššia ako známe základné pomery pri týchto ochoreniach.

Hoci sa v súčasnosti nemohol identifikovať zjavný mechanizmus účinku ingenol mebutátu podporujúceho vznik nádorov, nebolo možné vylúčiť proteínkinázu C (PKC)/reguláciu expresie PKC smerom nadol.

V tejto súvislosti sa tiež uvádza, že nedávno uverejnená štúdia poskytuje ďalšie dôkazy o úrovni účinnosti lieku Picato po 3 mesiacoch (67,3 % odstránenie nádorov) a po 12 mesiacoch (42,9 % odstránenie nádorov). Pozoruje sa vysoká miera opätovného výskytu. Výbor PRAC poznamenal, že v tejto štúdii je účinnosť lieku Picato nižšia ako účinnosť 3 alternatívnych spôsobov liečby [fotodynamická terapia (MAL-PDT), imikvimod a fluóruracil]. Autori uviedli, že neboli hlásené žiadne neočakávané toxické udalosti. Aj keď sa uznáva, že v štúdii sa pravdepodobne nehodnotila malignita, na základe výskytov hlásených v klinických skúšaniach, v ktorých boli pozorované malignity súvisiace s ingenolom, možno očakávať prípady malignity. Okrem fotodynamickej terapie, imikvimodu, fluóruracilu

a diklofenaku výbor PRAC poznamenal, že v prípade izolovaných lézií predstavujú kryoterapia, kryetáž a excízna chirurgia účinné alternatívne možnosti k ingenol mebutátu.

K dispozícii bola tiež podrobná analýza pre 14 klinických skúšaní sponzorovaných držiteľom povolenia na uvedenie na trh, pričom pretrvávajú niekoľko nejasností, pokiaľ ide o vplyv možného skreslenia pri detekcii, odmaskovací účinok, účinok pôsobenia imikvimodu na zistenie skúšania LP0041-63, retenčný čas v ľudskej koži a mechanizmus účinku ingenolu podporujúceho vznik nádoru.

Výbor PRAC uviedol, že 9. januára 2020 zaslal držiteľ povolenia na uvedenie lieku Picato na trh Európskej komisii žiadosť o stiahnutie povolenia na uvedenie na trh. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že táto žiadosť je založená na komerčných dôvodoch.

Vzhľadom na rastúce obavy týkajúce sa možného rizika vzniku nádoru kože v liečenej oblasti spojeného s liekom Picato vrátane konečných výsledkov štúdie LP0041-63 a vzhľadom na nedávne zverejnenie výsledkov, ktoré ďalej potvrdzujú, že účinnosť lieku Picato sa v priebehu času nezachováva, výbor PRAC ako preventívne opatrenie odporučil dočasné pozastavenie povolenia na uvedenie na trh, kým preskúmanie pokračuje.

Odôvodnenia predbežného odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov, konkrétne v súvislosti s potrebou predbežných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Picato (ingenol mebutát) a s ohľadom na odôvodnenia uvedené v článku 116 smernice 2001/83/ES.
- Výbor PRAC preskúmal informácie, ktoré má výbor v súčasnosti k dispozícii, údaje z klinických skúšaní, správy po uvedení lieku na trh a údaje z neklinických štúdií, údaje o riziku vzniku nádoru kože v liečenej oblasti u pacientov liečených liekom Picato (ingenol mebutát). Výbor PRAC vzal na vedomie aj žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh stiahnuť povolenie na uvedenie na trh.
- Výbor PRAC považoval dôkazy o malignitách kože zo všetkých dostupných údajov o ingenol mebutáte za znepokojujúce vrátane štatisticky významnej nerovnováhy malignity kože súvisiacej s ingenol mebutátom v porovnaní s imikvimodom, ktoré sa pozorovali v predbežných výsledkoch skúšania LP0041-63 a ktoré boli potvrdené v konečných výsledkoch štúdie.
- Výbor PRAC vzal na vedomie ostatné nejasnosti týkajúce sa mechanizmu účinku ingenolu podporujúceho vznik nádoru.
- Výbor PRAC poznamenal, že nedávne výsledky štúdie ďalej potvrdzujú, že účinnosť lieku Picato sa v priebehu času nezachováva.
- Výbor PRAC preto vzhľadom na rastúce obavy týkajúce sa závažného rizika vzniku nádorov kože pravdepodobne spojeného s liekom Picato v rámci preventívneho opatrenia predbežne odporúča, aby pacienti už neboli liečení liekom Picato, kým preskúmanie pokračuje.

Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Picato (ingenolmebutát) nie je priaznivý.

Výbor preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča dočasné pozastavenie povolenia na uvedenie lieku Picato (ingenol mebutát) na trh.