

Príloha
Vedecké závery

Vedecké závery

Už od prvého hodnotenia žiadosti o povolenie na uvedenie lieku Picato na trh existujú obavy, že liek môže vyvolať nádory kože. V roku 2017 boli informácie o lieku Picato aktualizované tak, aby sa v nich odzrkadľoval nadmerný výskyt nádorov kože (keratoakantómu, KA) pri použití 0,06 % ingenol mebutátu v porovnaní s placebom.

V niekoľkých štúdiách sa vo výskyte nádorov v liečenej oblasti v prípade niekoľkých typov nádorov kože vrátane bazocelulárneho karcinómu (BCC), Bowenovej choroby a skvamocelulárneho karcinómu (SCC) zaznamenala nerovnováha medzi ingenol mebutátom alebo jeho príbuzným esterom ingenol dizoxátu a ramenami s porovnávacím liekom alebo placebom. Pre túto nerovnováhu 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 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 odstránenie 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 majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

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. Neliečená aktinická keratóza môže prerásť do zhubných nádorov. 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. Od prvého hodnotenia žiadosti o povolenie na uvedenie na trh však existujú obavy, že liek Picato môže vyvolať nádory kože. V čase prvého povolenia na uvedenie lieku na trh bolo preto držiteľovi povolenia na uvedenie na trh nariadené, aby preskúmal 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 vzal tiež na vedomie 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).

Štatisticky významná nerovnováha vo výskyte malignity kože, najmä skvamocelulárneho karcinómu (SCC) medzi ingenol mebutátom a aktívnou kontrolou (imikvimod) pozorovaná v predbežných výsledkoch skúšania LP0041-63 je potvrdená 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 svojmu miernemu účinku na aktinickú keratózu nevedie k očakávanému cieľu, ktorým je prevencia vzniku malignít kože. Okrem toho, imikvimod nie je indikovaný na liečbu skvamocelulárneho karcinómu, v prípade ktorého sa musí preukázať jeho účinnosť. Zatiaľ čo sa v skúšaní LEIDA pozorovala tiež nerovnováha medzi diklofenakom a imikvimodom (Gollnick, 2019), táto nerovnováha bola viac obmedzená a čas do nástupu je menej presvedčivý, keďže rozdiel medzi týmito dvomi ramenami sa objavil v neskoršej fáze. Okrem toho nie je možné priamo porovnať obidve skúšania. V ramene skúšania LP0041-63 s ingenol mebutátom sa malignity kože vyskytli u mužských pacientov vo veku okolo 70 rokov, väčšinou s typom kože II podľa Fitzpatricka. Ani jeden pacient nemal narušenú imunitu.

V súhrnnej analýze štyroch 14-mesačných skúšaní sa zistila štatisticky významná nerovnováha 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, štrukturálne úzko príbuzný ingenol mebutátu, sa považuje za látku s podobnou biologickou aktivitou ako ingenol mebutát, a jeho bezpečnostný profil sa považuje za relevantný na charakterizáciu profilu lieku Picato. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že výsledky môžu byť skreslené tendenciou biopťovať 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 na liečených oblastiach s plochou 25 cm² sa nezistil významný rozdiel vo výskyte nádorov kože. Ak sa však posudzuje väčšia liečená oblasť, existuje štatisticky významný 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 kontrolovaných vehikulom 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. Aj keď nie je možné vylúčiť opísanú detekčnú odchýlku, absencia takéhoto účinku by tiež mohla naznačovať, že ingenol mebutát lieči určité prekancerózne AK lézie, ale tiež podporuje niektoré nádory kože.

Takisto sa usúdilo, že pozorovaná nerovnováha v nádoroch kože môže byť spojená s už existujúcimi léziami SCC, ktoré neboli odhalené, keď bola aktinická keratóza účinne vyliečená ingenol mebutátom. Ak sa však predpokladá tento mechanizmus, v skupinách liečených ingenol mebutátom by sa krátko po liečbe pozoroval zvýšený počet SCC v porovnaní so skupinami liečenými vehikulom, čo sa nestalo. Okrem toho nebol pozorovaný žiadny „odhaľujúci“ účinok v porovnaní s inými, účinnejšími liečbami aktinickej keratózy. Napokon, napriek inherentným obmedzeniam kombinácie výsledkov štúdií s rôznymi metodikami bol v skupinách liečených ingenol mebutátom alebo ingenol dizoxátom po 4 mesiacoch zaznamenaný nárast malignít kože v liečenej oblasti v porovnaní so skupinami liečenými vehikulom alebo komparátorom. Výbor PRAC preto usúdil, že akýkoľvek odhaľujúci účinok by nevysvetľoval nerovnováhu vo výskyte nádorov kože.

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. Hoci expozícia pacientov nebola odhadnutá, vzhľadom na odhadovaných 2,8 milióna uskutočnených liečebných cyklov sa nezdá byť vyššia ako známe základné pomery pre tieto ochorenia. Údaje z prípadov po uvedení na trh sa však ťažko interpretujú z dôvodu protopatického predsudku. Okrem toho je menej pravdepodobné, že by sa

udalosti nahlásili v spojení s liečbou, ktorá bola podávaná pred niekoľkými mesiacmi. Najspoľahlivejšie informácie tak vyplývajú z randomizovaných kontrolovaných skúšaní.

Z dostupných údajov celkovo nebolo možné identifikovať žiadne rizikové faktory, ktoré by umožnili rozlíšiť pacientov do kategórie s nízkym alebo vysokým rizikom vzniku kožných nádorov, a to konkrétne po použití ingenol mebutátu.

Na základe chemickej štruktúry ingenol mebutátu nemožno vylúčiť, že môže mať protumorigénne vlastnosti. 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 skúšaní, 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 excízia chirurgia účinné alternatívne možnosti k ingenol mebutátu.

Výbor PRAC poznamenal, že pretrváva určitá neistota, pokiaľ ide o možný vplyv detekčnej odchýlky, odhalenia SCC, pôsobenia imikvimodu na nález LP0041-63, pokiaľ ide o retenčný čas v ľudskej koži a mechanizmus účinku ingenolu podporujúceho vznik nádoru. Ako však už bolo vysvetlené, žiadny z týchto možných účinkov by nepostačoval na vysvetlenie zistenej nerovnováhy v prípade nádorov kože.

Výbor PRAC vyhodnotil aj to, či by opatrenia umožnili minimalizovať riziko na prijateľnú úroveň. Na základe dostupných údajov však výbor PRAC nemohol identifikovať takéto opatrenia alebo populáciu pacientov, pri ktorých by bol pomer prínosu a rizika priaznivejší.

Vzhľadom na vážne obavy týkajúce sa rizika kožného nádoru v liečenej oblasti súvisiaceho s liekom Picato vrátane konečných výsledkov štúdie LP0041-63, že nebolo možné identifikovať žiadne vhodné opatrenia na minimalizáciu rizík, a berúc na vedomie nedávne uverejnenie výsledkov, ktoré ďalej podporujú skutočnosť, že účinnosť lieku Picato sa v priebehu času nezachováva, výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Picato nie je priaznivý v schválenej indikácii.

Výbor PRAC vzal na vedomie výzvy, ktoré vyjadrila pracovná skupina pre vedecké poradenstvo pri skúšaní protokolu randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, aby sa podrobnejšie preskúmalo riziko malignity kože a otázka, či by to bolo možné vzhľadom na veľmi rozsiahlu veľkosť vzorky, ktorá by bola potrebná. Výbor PRAC usúdil, že z dôvodu inherentných obmedzení návrhu by nerandomizované štúdie neposkytli zmysluplné údaje o príslušných výhodách.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Picato (ingenol mebutát),
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné informácie, údaje z klinických skúšaní, správy po uvedení lieku na trh a údaje z neklinických štúdií, údaje o riziku vzniku nádorov kože v liečenej oblasti u pacientov liečených liekom Picato (ingenol mebutát),

- výbor PRAC usúdil, že dôkazy o riziku malignít kože s ingenol mebutátom zo všetkých dostupných údajov vrátane štatisticky významnej nerovnováhy, pokiaľ ide o malignity kože s ingenol mebutátom v porovnaní s imikvimodom potvrdené v konečných výsledkoch skúšania LP0041-63, vyvolali vážne obavy o bezpečnosť,
- výbor PRAC vzal na vedomie aj výsledky štúdie podporujúce už pozorovaný pokles účinnosti lieku Picato v priebehu času,
- výbor PRAC nemohol identifikovať opatrenia na minimalizáciu rizika nádorov kože v liečenej oblasti na prijateľnú úroveň,
- výbor PRAC nemohol identifikovať žiadnu podskupinu pacientov, v ktorej by liečba liekom Picato prevýšila jeho riziká.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Picato (ingenol mebutát) nie je priaznivý.

Výbor PRAC vzal na vedomie rozhodnutie Komisie C (2020) 856 (konečné) z 11. februára 2020, ktorým sa na žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh ruší povolenie na uvedenie lieku Picato na trh. Vzhľadom na to, že uvedené povolenie na uvedenie na trh bolo stiahnuté, neodporúča sa žiadne regulačné opatrenie týkajúce sa povolenia na uvedenie na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Picato nie je priaznivý.

Vzhľadom na rozhodnutie Komisie C (2020) 856 (konečné) z 11. februára 2020, ktorým sa na žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh ruší povolenie na uvedenie lieku Picato na trh, neodporúča sa žiadne regulačné opatrenie týkajúce sa povolenia na uvedenie na trh.