

Priloga I

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Potencial zdravila Picato za povzročanje kožnih tumorjev so ocenjevali med vrednotenjem prvotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet. Leta 2017 so bile informacije o zdravilu Picato posodobljene tako, da so bili vključeni podatki o 0,06 % večji pojavnosti kožnih tumorjev (keratoakantomov (KA)) z ingenolmebutatom v primerjavi s placebom.

Nadalje so v več študijah opazili neravnovesje v pojavnosti tumorjev na zdravljenem predelu za več vrst kožnih tumorjev, vključno z bazalnoceličnim karcinomom, Bowenovo boleznijo in ploščatoceličnim karcinomom, med skupino, ki je prejela ingenolmebutat ali njegov sorodni ester ingenoldisoksata, in skupino, ki je prejela primerjalno zdravilo ali placebo. Za ta neravnovesja so predlagali več razlag, trdnega zaključka pa ni bilo mogoče izpeljati. Vendar sta bila glede na razumno možnost, da estri ingenola pri nekaterih bolnikih lahko spodbudijo nastanek tumorjev, zahtevana randomizirano nadzorovano preskušanje in neintervencijska študija varnosti, namenjena opredelitvi tega tveganja in zagotovitvi dolgoročne varnosti. Nato so se pojavili pomisleki glede izvedbe in zaključka takega randomiziranega nadzorovanega preskušanja v razumnem časovnem okviru.

Odbor PRAC je glede na zgornje zadržke o morebitnem tveganju za nove kožne tumorje na zdravljenem predelu in težavnosti pridobitve ustreznih podatkov za obravnavo negotovosti o tem tveganju menil, da je treba opraviti pregled vseh razpoložljivih podatkov, vključno s podatki iz potekajočih študij, in njihovega vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato pri odobreni indikaciji.

Zato je Evropska komisija 3. septembra 2019 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato (ingenolmebutat) ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezno dovoljenje za promet ohrani, spremeni, začasno umakne ali odvzame. Poleg tega je agencijo zaprosila za mnenje, ali so potrebni začasni ukrepi za zaščito javnega zdravja.

Trenutno priporočilo se nanaša le na začasne ukrepe, ki jih odbor PRAC na podlagi predhodnih, trenutno razpoložljivih podatkov priporoča za ingenolmebutat. Ti začasni ukrepi ne posegajo v izid potekajočega pregleda v okviru postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Zdravilo Picato (ingenolmebutat) je bilo v EU odobreno po centraliziranem postopku novembra 2012 za kožno zdravljenje nehiperkeratotične, nehipertrofične aktinične keratoze pri odraslih. Zdravilo Picato 150 mikrogramov/gram gel se uporablja na obrazu in lasišču, zdravilo Picato 500 mikrogramov/gram gel pa na trupu in okončinah. Potencial zdravila Picato za povzročanje kožnih tumorjev so ocenjevali med vrednotenjem prvotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet, od imetnika dovoljenje za promet z zdravilom pa so zahtevali, naj opravi preskušanje za proučitev dolgoročnega tveganja za pojav ploščatoceličnega karcinoma v primerjavi z imikvimodom (LP0041-63).

Odbor PRAC je proučil končne podatke o varnosti iz te študije in opravil celoviti pregled vseh primerov kožnih tumorjev v kliničnih preskušanjih z ingenolmebutatom ter podatkov o kožnih tumorjih iz randomiziranih kliničnih preskušanj z ingenoldisoksatom in iz poročil iz obdobja trženja. Proučil je tudi neklinične podatke o mehanizmih, s katerimi bi zdravilo Picato lahko povzročilo pospešeno rast ali povečano pojavnost tumorjev. Poleg tega so bili z vidika znane učinkovitosti zdravila Picato ocenjeni tudi podatki o učinkovitosti iz nedavno objavljenega preskušanja (Jansen, 2019).

Značilno statistično razliko v pojavnosti maligne bolezni kože med ingenolmebutatom in primerjalnim zdravilom (imikvimodom), ki so jo opazili pri vmesnih rezultatih preskušanja LP0041-63, so potrdili tudi s končnimi rezultati (21 rakavih obolenj v primerjavi s 6), kar vzbuja veliko zaskrbljenost. Imetnik

dovoljenja za promet z zdravilom predlaga, da bi to lahko pojasnili z intrinzično učinkovitostjo imikvimoda, druga možnost pa je, da zdravilo Picato ne prepreči malignih bolezni bodisi zato, ker spodbuja njihov nastanek, bodisi zato, ker kljub njegovemu zmernemu delovanju na aktinično keratozo to ne privede do pričakovanega cilja preprečevanja pojava malignih bolezni kože. Razliko so v preskušanju LEIDA (Gollnick, 2019) sicer opazili tudi med diklofenakom in imikvimodom, vendar je bila bolj omejena, čas do pojava pa manj pomenljiv, saj se je razlika med skupinama pojavila pozneje, poleg tega pa preskušanj ni mogoče neposredno primerjati.

V združeni analizi 14-mesečnih preskušanj je bila razlika v pojavnosti kožnih tumorjev med ingenoldisoksatom in vehiklom statistično značilna, z razliko tveganja 4,9 % (95-odst. IZ: 2,5 %, 7,3 %). Razliko povzročajo bazalnocelični karcinom, Bowenova bolezen in ploščatocelični karcinom. Ingenoldisoksat je zelo soroden ingenolmebutatu, njegov varnostni profil pa velja za pomembnega pri določitvi varnostnega profila zdravila Picato. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je postavil domnevo, da je mogoče rezultate zamenjati z nagnjenjem k izvedbi biopsij lezij, ki se pri preiskovancih, zdravljenih z ingenoldisoksatom, ponovijo, saj te lezije veljajo za „odporne proti zdravljenju“, kar rutinsko kaže na potrebo po biopsiji. Te hipoteze ni mogoče izključiti, vendar je razlaga za opaženo neravnovesje lahko tudi ta, da ingenoldisoksat spodbuja rast tumorjev.

V osemtedenskih kliničnih preskušanjih spremljanja z ingenolmebutatom, nadzorovanih z vehiklom, ni bilo značilne razlike v pojavnosti kožnih tumorjev. Vendar pa je bila ob upoštevanju večjega zdravljenega predela razlika v združeni analizi treh kliničnih preskušanj na podlagi pojava keratoakantoma (KA) pri bolnikih s hudimi poškodbami zaradi sonca v preskušanju LP0105-1020 statistično značilna. V dolgotrajnih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih z vehiklom, ni bilo značilne razlike v pojavnosti maligne bolezni kože, ne glede na trajanje spremljanja ali površino zdravljenega predela. S priznavanjem, da so kožna rakava obolenja sorazmerno redki dogodki, ki jih je morda v tem okviru težavno opaziti, naj bi odstranitev lezij aktinične keratoze (AK), ki so znano predrakaste, z ingenolmebutatom po pričakovanih zmanjšala pojavnost kožnih rakov v primerjavi s skupino, ki je prejemale vehikel. Odsotnost tovrstnega učinka lahko kaže tudi, da ingenolmebutat sicer zdravi nekatere predrakaste lezije aktinične keratoze, vendar tudi pospešuje določene kožne tumorje, razen če pride do zgoraj omenjene pristranskosti pri odkrivanju.

V okviru nadzora v obdobju trženja so stalno poročali o naraščajočem številu primerov kožnih rakavih obolenj, zlasti ploščatoceličnega karcinoma. Skupno so poročali o 84 primerih kožnega raka. Večino malignih bolezni kože, o katerih so poročali, so opazili manj kot štiri mesece po zdravljenju z zdravilom Picato, kar velja zlasti za ploščatocelični karcinom. Čeprav izpostavljenosti bolnikov glede na ocenjenih 2,8 milijona opravljenih ciklov zdravljenja sicer niso ocenjevali, ni videti, da so to višje številke od znanih osnovnih stopenj za ta stanja.

Čeprav ni mogoče prepoznati jasnega mehanizma učinka ingenolmebutata pri spodbujanju nastanka tumorjev, ni mogoče izključiti protein-kinaze C (PKC)/znižanja ravni izražanja PKC.

V tem okviru je treba opozoriti tudi, da nedavno objavljena študija zagotavlja dodatne dokaze o učinkovitosti zdravila Picato po treh mesecih (67,3-odstotna odstranitev) in po 12 mesecih (42,9-odstotna odstranitev). Opazili so visoko stopnjo ponovitev. Odbor PRAC je opozoril, da je učinkovitost zdravila Picato nižja od učinkovitosti treh drugih zdravljenj (fotodinamičnega zdravljenja (AML-PDT), imikvimoda in fluorouracila). Avtorji so poudarili, da ni bilo poročil o kakršnem koli nepričakovanem toksičnem učinku. Priznava se, da študija verjetno ni bila merodajna za ocenjevanje malignih bolezni, vendar bi bilo glede na incidenčne stopnje, o katerih so poročali pri kliničnih preskušanjih, v katerih so opazili maligne bolezni v povezavi z ingenolom, lahko pričakovati primere malignih bolezni. Odbor PRAC je opozoril, da so v primeru posameznih lezij namesto ingenolmebutata učinkovite druge možnosti, in sicer poleg fotodinamičnega zdravljenja, imikvimoda, fluorouracila in diklofenaka še krioterapija, kiretaža in ekscizijski kirurški poseg.

Skupaj je bila podrobna analiza na voljo za 14 kliničnih preskušanj, ki jih je sponzoriral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vendar ostajajo številne negotovosti glede učinka morebitne pristranskosti pri odkrivanju, učinka razkrivanja, učinka delovanja imikvimoda na izsledke preskušanja LP0041-63, časa zadrževanja v človeški koži in mehanizma učinka ingenola pri spodbujanju nastanka tumorjev.

Odbor PRAC je opozoril, da je 9. januarja 2020 imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Picato Evropski komisiji poslal zahtevo za umik dovoljenja za promet. Imetnik dovoljenja za promet je navedel, da zahteva temelji na komercialnih razlogih.

Glede na naraščajoče zadržke glede morebitnega tveganja za kožne tumorje na zdravljenem predelu, povezanega z zdravilom Picato, vključno s končnimi rezultati študije LP0041-63, in z upoštevanjem nedavne objave rezultatov, ki nadalje utemeljujejo, da se učinkovitost zdravila Picato s časom ne ohrani, je odbor PRAC iz previdnostnih razlogov med nadaljevanjem pregleda priporočil začasen umik dovoljenja za promet.

Podlaga za začasno priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki se je v zvezi z zdravilom Picato (ingenolmebutat) začel na podlagi farmakovigilancijskih podatkov, zlasti zaradi potrebe po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004, in ob upoštevanju razlogov iz člena 116 Direktive 2001/83/ES;
- odbor PRAC je pregledal trenutno razpoložljive informacije, od kliničnih preskušanj in poročil iz obdobja trženja do nekliničnih študij, glede tveganja za kožne tumorje na zdravljenem predelu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Picato (ingenolmebutat). Odbor se je prav tako seznanil s prošnjo imetnika dovoljenja za promet po umiku dovoljenja za promet;
- odbor PRAC je dokaze o malignih boleznih kože na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o ingenolu ocenil kot zaskrbljujoče, vključno s statistično značilnim neravnovesjem pojavnosti malignih bolezni kože pri ingenolmebutatu v primerjavi z imikvimodom, ki so ga opazili pri vmesnih rezultatih preskušanja LP0041-63 in potrdili s končnimi rezultati študije;
- odbor PRAC je ocenil preostale negotovosti glede mehanizma učinka ingenola pri spodbujanju nastanka tumorjev;
- odbor PRAC je opozoril, da rezultati nedavne študije nadalje utemeljujejo, da se učinkovitost zdravila Picato s časom ne ohrani;
- odbor PRAC je zato glede na naraščajoče pomisleke glede resnega tveganja za kožne tumorje, morda povezanega z zdravilom Picato, iz previdnostnih razlogov med nadaljevanjem pregleda začasno priporočil, naj se bolniki ne zdravijo več z zdravilom Picato.

Odbor je posledično presodil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato (ingenolmebutat) ni ugodno.

Odbor zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča začasen umik dovoljenja za promet z zdravilom Picato (ingenolmebutat).