

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Picatos potentiale til at inducere hudtumorer blev overvejet under evalueringen af den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse. Produktinformationen for Picato blev opdateret i 2017 for at afspejle en større forekomst af hudtumorer (keratoakantom) med ingenolmebutat 0,06 % i forhold til placebo.

Desuden blev der i flere studier konstateret en ubalance i tumorforekomst i behandlingsområdet for forskellige typer hudtumorer, herunder basalcellekarcinom, Bowens sygdom og planocellulært karcinom, mellem de grupper, der fik ingenolmebutat eller dets relaterede ester (ingenoldisoxat), og komparator- og placebo-grupperne. Der blev foreslået flere forklaringer på denne ubalance, men der kunne ikke drages nogen endelig konklusion. I lyset af den rimelige mulighed, at ingenolestere kan være tumorinducerende hos nogle patienter, blev ansøgeren imidlertid pålagt at gennemføre et randomiseret, kontrolleret studie og et ikke-interventionelt sikkerhedsstudie for at karakterisere denne risiko og fremskaffe data for den langsigtede sikkerhed. Der blev derefter givet udtryk for betænkelighed ved, om et sådant randomiseret klinisk studie kunne gennemføres og færdiggøres inden for en rimelig tidsperiode.

I betragtning af den førnævnte risiko for en ny hudtumor i behandlingsområdet og problemerne med at generere tilstrækkelige data til at belyse usikkerheden ved denne risiko fandt PRAC, at der burde foretages en gennemgang af de tilgængelige data, herunder fra igangværende studier, og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet for Picato i den godkendte indikation.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Europa-Kommissionen derfor den 3. september 2019 en procedure i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 20, og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Picato (ingenolmebutat) og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt den pågældende markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. Desuden anmodede Europa-Kommissionen agenturet om en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at iværksætte midlertidige foranstaltninger af hensyn til folkesundheden.

Den aktuelle anbefaling vedrører kun midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet for ingenolmebutat på grundlag af de data, der er til rådighed på nuværende tidspunkt. Disse midlertidige foranstaltninger gennemføres med forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgang i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Picato (ingenolmebutat) blev i november 2012 godkendt i EU i henhold til den centrale procedure til kutan behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne. Picato 150 mikrogram/gram gel anvendes i ansigtet og hovedbunden, mens Picato 500 mikrogram/gram gel anvendes på kroppen og ekstremiteterne. Picatos potentiale til at inducere hudtumorer blev drøftet under evalueringen af den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, og indehaveren af markedsføringstilladelse blev pålagt at gennemføre et studie for at undersøge den langsigtede risiko for planocellulært karcinom sammenholdt med imiquimod (LP0041-63).

PRAC gennemgik de endelige sikkerhedsdata fra studiet og foretog en kumulativ gennemgang af alle tilfælde af hudtumorer i kliniske studier med ingenolmebutat samt af data om hudtumorer fra randomiserede kliniske studier med ingenolmebutat og fra indberetninger efter markedsføring. PRAC gennemgik også ikke-kliniske data om mekanismer, hvorved Picato kunne medføre hurtigt accelereret vækst eller øget forekomst af tumorer. Derudover gennemgik udvalget effektdata fra et nyligt offentliggjort studie, for så vidt angår Picatos kendte effekt (Jansen, 2019).

Den statistisk signifikante forskel i forekomsten af maligne hudtumorer mellem ingenolmebutat og den aktive kontrol (imiquimod), der var observeret i de foreløbige resultater af LP0041-63, blev bekræftet i de endelige resultater (21 kræfttilfælde vs. 6 kræfttilfælde), hvilket giver anledning til væsentlig bekymring. Selvom indehaveren af markedsføringstilladelse mener, at dette kan forklares ved en naturlig effekt ved imiquimod, kan en anden mulighed være, at Picato ikke kan forebygge maligne tumorer, enten fordi det fremmer maligne hudtumorer, eller fordi det på trods af dets moderate effekt på aktinisk keratose ikke medfører det forventede resultat, dvs. forebyggelse af udvikling af maligne hudtumorer. Der blev også fundet en forskel mellem diclofenac og imiquimod i LEIDA-studiet (Gollnick, 2019), men denne forskel var mindre, og tiden til debut var mindre indikativ, idet forskellen mellem de to grupper forekom på et senere tidspunkt; desuden kan man ikke sammenligne studierne direkte.

Der var en statistisk signifikant forskel i forekomsten af hudtumorer mellem ingenoldisoxat og et vehikel i en puljet analyse fra 14-måneders studier med en risikoforskel på 4,9 % (95 %-KI: 2,5-7,3 %). Dette gælder navnlig basalcellekarcinom, Bowens sygdom og planocellulært karcinom. Ingenoldisoxat er nært beslægtet med ingenolmebutat, og dets sikkerhedsprofil anses som relevant for karakteriseringen af sikkerhedsprofilen for Picato. Indehaveren af markedsføringstilladelse var af den opfattelse, at resultaterne kan være påvirket af en tendens til bioptering af læsioner, der vender tilbage hos forsøgspersoner, som er blevet behandlet med ingenoldisoxat, fordi disse læsioner opfattes som 'behandlingsresistente', hvilket rutinemæssigt medfører bioptering. Denne hypotese kan ikke udelukkes, men ingenoldisoxats stimulering af tumorvækst kan også være en forklaring på den observerede ubalance.

I 8-ugers, vehikelkontrollerede kliniske opfølgingsstudier med ingenolmebutat sås ingen signifikant forskel i forekomsten af hudtumorer. Hvis man ser på et større behandlingsområde, er der imidlertid en statistisk signifikant forskel i en puljet analyse fra tre kliniske studier, hvad angår udvikling af keratoakantom hos patienter med svært solskadet hud (som det sås i LP0105-1020-studiet). I langsigtede, vehikelkontrollerede kliniske studier blev der ikke observeret signifikante forskelle i forekomsten af maligne hudtumorer, uanset opfølgningens varighed eller behandlingsområdets størrelse. I betragtning af, at hudkræft fortsat er en relativt sjælden sygdom, som kan være vanskelig at observere i denne sammenhæng, ville man forvente, at ingenolmebutats fjernelse af keratoakantom-læsioner, der er forstadier til kræft, reducerer forekomsten af hudkræft sammenholdt med vehikelgruppen. Manglen på denne effekt kunne også være et tegn på, at ingenolmebutat virker mod nogle keratoakantom-læsioner, der er forstadier til kræft, men at det også inducerer visse hudtumorer, medmindre ovenfor omtalte detektionsbias gør sig gældende.

I forbindelse med overvågning efter markedsføring er der rapporteret om et stigende antal hudkræfttilfælde, især planocellulært karcinom. I alt er der rapporteret om 84 tilfælde af hudkræft. Størstedelen af de rapporterede maligne hudtumorer blev observeret mindre end 4 måneder efter behandling med Picato, især planocellulært karcinom. Patienteksponeringen blev ikke estimeret, men i betragtning af et skøn på 2,8 mio. administrerede behandlingsforløb synes eksponeringen ikke at være større end kendte baggrundsfrekvenser for disse sygdomme.

Selvom der ikke kan identificeres nogen klar mekanisme for ingenolmebutats eventuelle tumorinducerende effekt på nuværende tidspunkt, kan man ikke udelukke en proteinkinase C/ nedregulering af proteinkinase C-ekspression.

I denne forbindelse bemærkes det også, at et nyligt offentliggjort studie giver yderligere evidens for Picatos effektniveau efter 3 måneder (67,3 % clearance) og efter 12 måneder (42,9 % clearance). Der er observeret en høj frekvens af recidiv. PRAC bemærkede, at virkningen af Picato i dette studie var lavere end virkningen af 3 alternative behandlinger (fotodynamisk terapi (MAL-PDT), imiquimod og fluorouracil). Forfatterne konstaterede, at der ikke var rapporteret om uventede toksiske virkninger. Selvom det anerkendes, at studiet sandsynligvis ikke havde styrke til at evaluere maligne tumorer,

baseret på de forekomster, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor der er observeret maligne tumorer med ingenol, kunne man have forventet maligne tumortilfælde. PRAC bemærkede, at kryoterapi, curettage og kirurgisk excision, ud over fotodynamisk terapi, imiquimod, fluorouracil og diclofenac, er effektive alternative behandlingsmuligheder til ingenolmebutat i forbindelse med isolerede læsioner.

Samlet set var der for 14 af de kliniske studier, der var sponsoreret af en indehaver af markedsføringstilladelse, en detaljeret analyse, og der er fortsat en række usikkerheder, hvad angår indvirkningen af den mulige detektionsbias, en demaskerende effekt, betydningen af imiquimods aktivitet på fundet i LP0041-63, retentionstiden i menneskers hud og en mekanisme for tumorinducerende effekt ved ingenol.

PRAC bemærkede, at indehaveren af markedsføringstilladelse for Picato den 9. januar 2020 havde sendt en anmodning til Europa-Kommissionen om at tilbagetrække markedsføringstilladelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelse meddelte, at anmodningen sker af forretningsmæssige grunde.

I betragtning af den stigende bekymring for en eventuel risiko for hudtumorer i behandlingsområdet relateret til Picato og baseret på de endelige resultater af LP0041-63-studiet og den nylige publikation af resultater, der yderligere understøtter, at virkningen af Picato ikke fastholdes over tid, anbefalede PRAC som forholdsregel en midlertidig suspension af markedsføringstilladelsen, mens gennemgangen fortsætter.

### **Begrundelser for PRAC's midlertidige anbefaling**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata gennemførte PRAC en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger, jf. artikel 20, stk. 3, vedrørende Picato (ingenolmebutat), under hensyn til begrundelserne i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik de aktuelt tilgængelige oplysninger fra kliniske studier, rapporter efter markedsføring og ikke-kliniske studier om risikoen for hudtumorer i behandlingsområdet hos patienter behandlet med Picato (ingenolmebutat). PRAC bemærkede også anmodningen om tilbagetrækning af markedsføringstilladelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelse.
- PRAC var betænkelig ved evidensen for maligne hudtumorer fra alle de tilgængelige data med ingenolmebutat, herunder den statistisk signifikante ubalance, hvad angår maligne hudtumorer ved ingenolmebutat sammenholdt med imiquimod, der er observeret i de foreløbige resultater fra LP0041-63-studiet og bekræftet i de endelige studieresultater.
- PRAC vurderede de fortsatte usikkerheder vedrørende en eventuel tumorinducerende effekt ved ingenol.
- PRAC bemærkede, at de nylige studieresultater yderligere understøtter, at Picatos virkning ikke fastholdes over tid.
- På grund af de stigende betænkeligheder ved den alvorlige risiko for hudtumorer, der muligvis er forbundet med Picato, anbefaler PRAC derfor som midlertidig forholdsregel, mens gennemgangen fortsætter, at patienter ikke længere behandles med Picato.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Picato (ingenolmebutat) ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor en midlertidig suspension af markedsføringstilladelsen for Picato (ingenolmebutat).