

**Bilag**  
**Videnskabelige konklusioner**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Videnskabelige konklusioner

Lige siden den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse for Picato har der været bekymring for, om lægemidlet inducerede hudtumorer. 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 forskel 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 placebogrupeerne. Der blev foreslået flere forklaringer på denne forskel, 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 ikkeinterventionelt sikkerhedsstudie for at karakterisere denne risiko og fremskaffe data for sikkerheden. 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 artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Picato (ingenolmebutat) og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt den pågældende markedsføringstilladelse burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

### 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 ikkehyperkeratotisk, ikkehypertrofisk aktinisk keratose hos voksne. Ubehandlet aktinisk keratose kan udvikle sig til hudtumorer. Picato 150 mikrogram/gram gel anvendes i ansigtet og hovedbunden, mens Picato 500 mikrogram/gram gel anvendes på kroppen og ekstremiteterne. Lige siden den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse har der imidlertid været bekymring for, om lægemidlet inducerede hudtumorer. I forbindelse med den indledende markedsføringstilladelse blev indehaveren derfor 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 ikkekliniske 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, især planocellulært karcinom, 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. Selv om indehaveren af markedsføringstilladelse mener, at dette kan forklares med 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. Derudover er imiquimod ikke indiceret til behandling af planocellulært karcinom, da stoffets virkninger endnu ikke er påvist ved denne sygdom. 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 studierne ikke sammenlignes direkte. I den gruppe, der fik ingenolmebutat i forsøg LP0041-63, forekom der maligne hudtumorer hos mandlige patienter på ca. 70 år, hvor de fleste havde Fitzpatrick-hudtype II. Ingen patienter var immunkompromitteret.

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, der strukturelt er tæt knyttet til ingenolmebutat, anses for at have en biologisk aktivitet, der er magen til ingenolmebutats, og dets sikkerhedsprofil anses som relevant til karakterisering af Picatos sikkerhedsprofil. 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 forskel.

I 8-ugers, vehikelkontrollerede kliniske opfølgingsstudier med ingenolmebutat i behandlingsområder på 25 cm<sup>2</sup> 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. Selv om den ovenfor beskrevne detektionsbias ikke kan udelukkes, kan fraværet af en sådan effekt også tyde på, at ingenolmebutat virker mod nogle keratoakantom-læsioner, men at det også inducerer visse hudtumorer.

Det blev også hævdet, at den observerede forskel i hudtumorer kan være knyttet til eksisterende planocellulære karcinomer, der først afmaskeres, når den aktiniske keratose forsvinder med ingenolmebutat. Hvis man antager, at dette er den bagved liggende mekanisme, ville man forvente et øget antal planocellulære karcinomer i ingenolmebutatgrupperne i forhold til i vehikelgrupperne kort tid efter behandlingen, hvilket ikke var tilfældet. Desuden blev der ikke observeret nogen afmaskeringseffekt med andre, mere effektive behandlinger mod aktinisk keratose. Endelig sås der et øget antal maligne hudtumorer i behandlingsområdet efter 4 måneder i ingenolmebutat- og ingenoldisoxatgrupperne sammenholdt med vehikel- og komparatorgrupperne på trods af de iboende begrænsninger ved kombination af resultater fra studier med forskellige metodologier. PRAC var derfor af den opfattelse, at eventuelle afmaskerede effekter ikke kunne forklare forskellen i forekomst i hudtumorer.

I forbindelse med overvågning efter markedsføring er der konsekvent 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. Imidlertid er det svært at fortolke data fra tilfælde efter markedsføring på grund af protopatisk bias. Desuden er det mindre sandsynligt, at

hændelser indberettes i forbindelse med en behandling, der blev administreret for adskillige måneder siden. Den mest pålidelige information kommer derfor fra randomiserede, kontrollerede studier.

Samlet set kunne der ikke ud fra de tilgængelige data identificeres nogen risikofaktorer, som gør det muligt at inddele patienterne i grupper med lav eller høj risiko for at få hudtumorer efter behandling med ingenolmebutat.

Ud fra ingenolmebutats kemiske struktur kan det ikke udelukkes, at stoffet kan have tumorinducerende egenskaber. Selv om 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.

PRAC bemærkede, at der fortsat hersker en vis usikkerhed vedrørende den mulige indvirkning af detektionsbias, demaskering af planocellulært karcinom og imiquimods aktivitet på fundet i LP0041-63 samt vedrørende retentionstiden i menneskers hud og mekanismen bag ingenols tumorinducerende effekt. Som forklaret ovenfor er ingen af disse mulige indvirkninger imidlertid tilstrækkelig til at forklare den observerede forskel i hudtumorer.

PRAC vurderede også, om indførelse af foranstaltninger ville gøre det muligt at minimere risikoen til et acceptabelt niveau. På grundlag af de tilgængelige data kunne PRAC imidlertid ikke identificere sådanne foranstaltninger eller en patientpopulation, i hvilken benefit/risk-forholdet kunne være mere positivt.

I betragtning af de alvorlige betænkeligheder vedrørende risikoen for hudtumorer i behandlingsområdet ved behandling med Picato, herunder de endelige resultater af studiet LP0041-63, og af, at der ikke kunne identificeres nogen risikominimerende foranstaltninger, og under hensyn til den nylige publikation af resultater, der yderligere understøtter, at virkningen af Picato ikke fastholdes over tid, finder PRAC benefit/risk-forholdet for Picato ugunstigt i den godkendte indikation.

PRAC bemærker de udfordringer, som arbejdsgruppen vedrørende videnskabelig rådgivning gav udtryk for under gennemgangen af protokollen for et randomiseret, kontrolleret studie, som indehaveren af markedsføringstilladelse har foreslået til yderligere undersøgelse af risikoen for maligne hudtumorer, og sætter spørgsmålstegn ved, om studiet er muligt at gennemføre som følge af den meget store populationsstørrelse, der ville være påkrævet. PRAC er af den opfattelse, at et ikke-randomiseret studie som følge af de iboende begrænsninger i designet ikke vil medføre meningsfulde data om de pågældende betænkeligheder.

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

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 som følge af lægemiddelovervågningsdata for Picato (ingenolmebutat).
- PRAC gennemgik alle de tilgængelige oplysninger fra kliniske studier, rapporter efter markedsføring og ikkekliniske studier vedrørende risikoen for hudtumorer i behandlingsområdet hos patienter behandlet med Picato (ingenolmebutat).
- PRAC var af den opfattelse, at evidensen for risikoen for maligne hudtumorer ved ingenolmebutat fra alle de tilgængelige data, herunder den statistisk signifikante forskel i maligne hudtumorer ved behandling med ingenolmebutat sammenholdt med imiquimod, der blev bekræftet i de endelige studieresultater for LP0041-63, rejste alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder.
- PRAC bemærkede også de studieresultater, der understøtter den tidligere observerede aftagende virkning af Picato over tid.
- PRAC kunne ikke identificere foranstaltninger, der kunne minimere risikoen for hudtumorer i behandlingsområdet til et acceptabelt niveau.
- PRAC kunne ikke identificere nogen undergrupper af patienter, hvor fordelene ved behandling med Picato kunne opveje risiciene.

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

PRAC bemærkede Kommissionens afgørelse C(2020)856 (final) af 11. februar 2020, hvori markedsføringstilladelsen for Picato tilbagekaldes på indehaverens anmodning. I betragtning af, at den nævnte markedsføringstilladelse er tilbagekaldt, kan udvalget ikke fremsætte nogen anbefalinger om regulatoriske tiltag i forhold til markedsføringstilladelsen.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

### **Samlet konklusion**

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Picato ikke er positivt.

I betragtning af Kommissionens afgørelse C(2020)856 (final) af 11. februar 2020 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for Picato på indehaverens anmodning, fremsættes der ikke nogen anbefaling om regulatoriske tiltag i forhold til markedsføringstilladelsen.