

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Das Potenzial von Picato, Hauttumoren hervorzurufen, wurde bei der Bewertung des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt. Im Jahr 2017 wurden die Produktinformationen von Picato dahingehend aktualisiert, dass auf das übermäßige Auftreten von Hauttumoren (Keratoakanthom (KA)) im Zusammenhang mit Ingenolmebutat 0,06 % im Vergleich zu Placebo hingewiesen wurde.

Darüber hinaus wurde in verschiedenen Studien zu einer Reihe von verschiedenen Hauttumoren, einschließlich Basalzellenkarzinom (BCC), Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinom (SCC), ein Ungleichgewicht bei der Tumorzinzidenz im Behandlungsbereich zwischen Ingenolmebutat bzw. seinem verwandten Ester Ingenoldisoxat und dem Vergleichspräparat bzw. den Placebo-Armen festgestellt. Es wurden unterschiedliche Erklärungen für diese Ungleichgewichte vorgeschlagen und so konnten keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden. Allerdings wurden angesichts der objektiven Möglichkeit, dass Ingenolester bei einigen Patienten tumorfördernd sein können, eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT) und eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie angefordert, um dieses Risiko zu charakterisieren und eine Vergewisserung für die Langzeitsicherheit zu liefern. Es wurden Bedenken bezüglich der Durchführung und des Abschlusses einer solchen RCT in einem angemessenen Zeitrahmen erhoben.

Angesichts der oben aufgeführten Bedenken im Hinblick auf das potenzielle Risiko für neue Hauttumoren im Behandlungsbereich und der Schwierigkeit zur Erzeugung angemessener Daten, um die Unsicherheiten bezüglich dieses Risikos auszuräumen, war der PRAC der Auffassung, dass eine Überprüfung aller verfügbaren Daten, einschließlich aus laufenden Studien, sowie deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato im zugelassenen Anwendungsgebiet vorgenommen werden sollte.

Daher leitete die Europäische Kommission am 3. September 2019 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato (Ingenolmebutat) zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die entsprechende Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte. Darüber hinaus bat die Europäische Kommission die Agentur um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die öffentliche Gesundheit zu schützen.

Die derzeitige Empfehlung bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom PRAC für Ingenolmebutat auf Grundlage der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten empfohlen wurden. Diese vorläufigen Maßnahmen greifen dem Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht vor.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Picato (Ingenolmebutat) wurde in der EU nach dem zentralisierten Verfahren im November 2012 zur kutanen Behandlung nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratose bei Erwachsenen zugelassen. Picato 150 Mikrogramm/Gramm Gel wird im Gesicht und auf der Kopfhaut angewendet, während Picato 500 Mikrogramm/Gramm Gel auf Rumpf und Extremitäten angewendet wird. Das Potenzial von Picato, Hauttumoren hervorzurufen, wurde während der Bewertung des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde zur Durchführung einer Studie zur Untersuchung des Langzeitrisikos von SCC im Vergleich zu Imiquimod (LP0041-63) aufgefordert.

Der PRAC berücksichtigte die abschließenden Sicherheitsdaten dieser Studie und eine kumulative Überprüfung aller Fälle von Hauttumoren in klinischen Studien zu Ingenolmebutat sowie Daten zu Hauttumoren aus randomisierten klinischen Prüfungen zu Ingenoldisoxat sowie aus Berichten nach der Markteinführung. Der PRAC berücksichtigte außerdem nicht-klinische Daten zum Mechanismus, aufgrund dessen Picato zu einem stark beschleunigten Wachstum oder einer erhöhten Inzidenz von Tumoren führen könnte. Darüber hinaus wurden die Wirksamkeitsdaten aus einer kürzlich veröffentlichten Studie im Rahmen der bekannten Wirksamkeit von Picato (Jansen, 2019) berücksichtigt.

Der signifikante statistische Unterschied bei der Häufigkeit von Hautmalignitäten zwischen Ingenolmebutat und der aktiven Kontrolle (Imiquimod), der in den Zwischenergebnissen der Studie LP0041-63 beobachtet wurde, wird in den Endergebnissen bestätigt (21 Karzinome im Vergleich zu 6), was erhebliche Bedenken aufwirft. Während der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darauf hinweist, dass dies durch die intrinsische Wirksamkeit von Imiquimod erklärt werden könnte, ist eine andere Möglichkeit, dass Picato keinen Malignitäten vorbeugt, entweder weil es Hautmalignitäten fördert oder weil es trotz seiner mittelstarken Wirkung auf aktinische Keratose nicht zum erwarteten Ziel einer Vorbeugung der Entwicklung von Hautmalignitäten führt. Obgleich in der Studie LEIDA (Gollnick, 2019) ebenfalls ein Unterschied zwischen Diclofenac und Imiquimod festgestellt wurde, war der Unterschied stärker begrenzt und die Zeit bis zum Auftreten weniger suggestiv, da der Unterschied zwischen den zwei Armen in einem späteren Stadium auftrat. Darüber hinaus können die beiden Studien nicht direkt miteinander verglichen werden.

Es bestand ein signifikanter statistischer Unterschied bei der Häufigkeit von Hauttumoren zwischen Ingenoldisoxat und dem Vehikel in einer gepoolten Analyse 14-monatiger Studien mit einer Risikodifferenz von 4,9 % (95-%-KI: 2,5 %, 7,3 %). Dies ist durch BCC, Morbus Bowen und SCC bedingt. Ingenoldisoxat ist eng mit Ingenolmebutat verwandt und sein Sicherheitsprofil gilt als relevant, um jenes von Picato zu charakterisieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass die Ergebnisse durch eine Tendenz, Biopsien von Läsionen zu nehmen, die bei den mit Ingenoldisoxat behandelten Probanden erneut aufgetreten sind, verzerrt worden sein könnten, weil diese Läsionen als „behandlungsresistent“ erachtet werden, was zu routinemäßigen Biopsien führt. Diese Hypothese kann nicht ausgeschlossen werden. Allerdings könnte die Stimulation des Tumorwachstums durch Ingenoldisoxat ebenfalls eine Erklärung für das beobachtete Ungleichgewicht sein.

In einer 8-wöchigen vehikelkontrollierten klinischen Nachbeobachtungsstudie zu Ingenolmebutat bestand kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit von Hauttumoren. In einer gepoolten Analyse von drei klinischen Prüfungen gab es allerdings bei Berücksichtigung eines größeren Behandlungsbereichs einen signifikanten statistischen Unterschied, der durch die in Studie LP0105-1020 beobachtete Entwicklung von KA bei schwer sonnengeschädigten Patienten begründet wird. In vehikelkontrollierten klinischen Langzeitstudien wurde ungeachtet der Nachbeobachtungsdauer bzw. der Behandlungsoberfläche kein Unterschied bei der Häufigkeit von Hautmalignitäten beobachtet. Unter Anerkennung dessen, dass Hautkrebs ein relativ seltenes Ereignis ist, das in diesem Zusammenhang schwer zu beobachten sein könnte, würde man erwarten, dass die Entfernung der bekanntermaßen präkanzerösen AK-Läsionen durch Ingenolmebutat die Häufigkeit von Hautkrebs im Vergleich zum Vehikel-Arm senkt. Das Ausbleiben dieser Wirkung könnte auch darauf hinweisen, dass Ingenolmebutat einige präkanzeröse AK-Läsionen behandelt, aber auch einige Hauttumoren fördert, sofern nicht die oben erwähnten Verzerrungen zutreffen.

Im Zuge der Überwachung nach der Markteinführung wurden weiterhin zunehmende Zahlen an Hautkrebs, insbesondere SCC, gemeldet. Kumulativ wurden 84 Fälle von Hautkrebs gemeldet. Die meisten gemeldeten Hautmalignitäten wurden weniger als 4 Monate nach der Behandlung mit Picato beobachtet, insbesondere SCC. Obwohl die Patientenexposition nicht geschätzt wurde, scheint dies

unter Berücksichtigung der geschätzten 2,8 Millionen verabreichten Behandlungen nicht höher als das bekannte Hintergrundrisiko dieser Erkrankungen zu sein.

Obgleich bisher kein eindeutiger Mechanismus für eine tumorfördernde Wirkung von Ingenolmebutat identifiziert wurde, konnte eine Expression der Proteinkinase C (PKC) oder Herunterregulierung der PKC-Expression nicht ausgeschlossen werden.

In diesem Zusammenhang wurde außerdem festgestellt, dass eine kürzlich veröffentlichte Studie weitere Evidenz auf Ebene der Wirksamkeit von Picato nach 3 Monaten (67,3 % Clearance) und nach 12 Monaten (42,9 %) liefert. Eine hohe Rezidivrate wurde beobachtet. Der PRAC stellte fest, dass in dieser Studie die Wirksamkeit von Picato niedriger als die der drei alternativen Behandlungen (photodynamische Therapie (MAL-PDT), Imiquimod und Fluoruracil) war. Die Autoren merkten an, dass keine unerwarteten toxischen Ereignisse berichtet wurden. Obgleich anerkannt wurde, dass die Teststärke (Power) der Studie für eine Bewertung von Malignitäten wahrscheinlich nicht ausreichte, hätten beruhend auf den in den klinischen Prüfungen berichteten Inzidenzen, in denen Malignitäten im Zusammenhang mit Ingenol berichtet wurden, Fälle von Malignität erwartet werden können. Der PRAC stellte fest, dass neben photodynamischer Therapie, Imiquimod, Fluoruracil und Diclofenac im Falle einer isolierten Läsion auch Kryotherapie, Kürettage und Exzision wirksame alternative Optionen zu Ingenolmebutat darstellen.

Es war im Ganzen eine detaillierte Analyse für 14 der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten klinischen Prüfungen verfügbar. Es bleibt eine Reihe von Unsicherheiten in Bezug auf die Wirkung möglicher Verzerrungen, einen Demaskierungseffekt, die Auswirkung der Imiquimod-Wirkung auf die Befunde der Studie LP0041-63, die Retentionszeit in menschlicher Haut und den Mechanismus für eine tumorfördernde Wirkung von Ingenol.

Der PRAC nahm zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Picato am 9. Januar 2020 bei der Europäischen Kommission einen Antrag auf Widerruf seiner Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt hat. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass dieser Antrag auf kommerziellen Gründen beruht.

Unter Berücksichtigung der wachsenden Bedenken im Hinblick auf ein mögliches Risiko für Hauttumoren im mit Picato assoziierten Behandlungsbereich, einschließlich der Endergebnisse der Studie LP0041-63, sowie unter Kenntnisnahme der kürzlichen Veröffentlichung von Ergebnissen, die weiter unterstützen, dass die Wirksamkeit von Picato im Laufe der Zeit nicht aufrecht erhalten wird, empfahl der PRAC als Vorsichtsmaßnahme die vorläufige Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, während die Überprüfung fortgesetzt wird.

Gründe für die vorläufige Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen für Picato (Ingenolmebutat) gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und unter Berücksichtigung der in Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Gründe.
- Der PRAC überprüfte die dem Ausschuss aktuell verfügbaren Informationen aus klinischen Prüfungen, Berichten nach der Markteinführung und nicht-klinischen Studien zum Risiko von Hauttumoren im Behandlungsbereich bei mit Picato (Ingenolmebutat) behandelten Patienten. Der PRAC nahm außerdem den Antrag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis.

- Der PRAC erachtete die Evidenz für Hautmalignitäten in allen verfügbaren Daten zu Ingenolmebutat, einschließlich des statistisch signifikanten Ungleichgewichts zwischen Ingenolmebutat und Imiquimod, das in den Zwischenergebnissen der Studie LP0041-63 beobachtet und in den Endergebnissen der Studie bestätigt wurde, als besorgniserregend.
- Der PRAC berücksichtigte die verbleibenden Unsicherheiten in Bezug auf den Mechanismus für eine tumorfördernde Wirkung von Ingenol.
- Der PRAC stellte fest, dass aktuelle Studienergebnisse weiter unterstützen, dass die Wirksamkeit von Picato im Laufe der Zeit nicht aufrechterhalten wird.
- Daher empfahl der PRAC angesichts der zunehmenden Bedenken bezüglich des schweren Risikos für Hauttumoren, das möglicherweise mit Picato assoziiert ist, vorläufig als Vorsichtsmaßnahme während der weiteren Überprüfung, dass Patienten nicht mehr mit Picato behandelt werden sollten.

ist der Ausschuss daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato (Ingenolmebutat) ungünstig ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die vorläufige Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Picato (Ingenolmebutat).