

Anhang
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Bereits seit der Bewertung des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Picato bestehen Bedenken, dass es die Entwicklung von Hauttumoren induzieren könnte. 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 Tumorinzidenz 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, die dieses Risiko charakterisieren und eine Vergewisserung für die Sicherheit liefern sollten. 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, angemessene Daten zu erzeugen, um die Unsicherheit bezüglich dieses Risikos auszuräumen, war der PRAC der Auffassung, dass eine Überprüfung aller verfügbaren Daten, einschließlich aus laufenden Studien, sowie ihrer 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 entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

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 (AK) bei Erwachsenen zugelassen. Unbehandelte AK kann zu Hautmalignitäten fortschreiten. 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. Allerdings bestehen bereits seit der Bewertung des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen Bedenken, dass Picato die Entwicklung von Hauttumoren induzieren könnte. Zum Zeitpunkt des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen daher die Durchführung einer Studie zur Untersuchung des Langzeitrisikos von SCC im Vergleich zu Imiquimod (LP0041-63) auferlegt.

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 zu den Mechanismen, aufgrund deren Picato zu einem stark beschleunigten Wachstum oder einer erhöhten Inzidenz von Tumoren führen könnte. Darüber hinaus wurden die Wirksamkeitsdaten aus einer kürzlich

veröffentlichten Studie vor dem Hintergrund der bekannten Wirksamkeit von Picato berücksichtigt (Jansen, 2019).

Das statistisch signifikante Ungleichgewicht von Hautmalignitäten, insbesondere des Plattenepithelkarzinoms (SCC), zwischen Ingenolmebutat und der aktiven Kontrolle (Imiquimod), das 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 die aktinische Keratose nicht zum erwarteten Ziel einer Vorbeugung der Entwicklung von Hautmalignitäten führt. Darüber hinaus ist Imiquimod nicht zur Behandlung von SCC indiziert, bei dem der Nachweis seiner Wirksamkeit noch aussteht. Zwar wurde in der Studie LEIDA (Gollnick, 2019) auch ein Ungleichgewicht zwischen Diclofenac und Imiquimod festgestellt, aber das Ungleichgewicht war 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. Im Ingenolmebutat-Arm der Studie LP0041-63 traten Hautmalignitäten bei männlichen Patienten von etwa 70 Jahren vor allem mit dem Hauttyp II nach Fitzpatrick auf. Keiner der Patienten war immungeschwächt.

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit von Hauttumoren zwischen Ingenoldisoxat und dem Vehikel in einer gepoolten Analyse von vier 14-monatigen Studien mit einer Risikodifferenz von 4,9 % (95 %-KI: 2,5 %, 7,3 %). Dies ist durch BCC, Morbus Bowen und SCC bedingt. Bei Ingenoldisoxat, das strukturell eng mit Ingenolmebutat verwandt ist, ist man der Auffassung, dass es eine ähnliche biologische Aktivität wie Ingenolmebutat hat, und sein Sicherheitsprofil gilt für die Charakterisierung von Picato als relevant. 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 in Behandlungsbereichen von einer Größe von 25 cm² 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 statistisch signifikanten 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. In Anerkennung der Tatsache, dass Hautkrebs ein relativ seltes Ereignis ist, das in diesem Zusammenhang schwer zu beobachten sein könnte, würde man erwarten, dass die Entfernung der bekannteren präkanzerösen AK-Läsionen durch Ingenolmebutat die Häufigkeit von Hautkrebs im Vergleich zum Vehikel-Arm senkt. Obgleich die oben beschriebene Verzerrung durch selektive Entdeckung von Krankheitsfällen nicht ausgeschlossen werden kann, könnte das Ausbleiben einer solchen Wirkung auch darauf hinweisen, dass Ingenolmebutat einige präkanzeröse AK-Läsionen behandelt, jedoch die Entwicklung anderer Hauttumoren fördert.

Es wurde auch behauptet, dass das beobachtete Ungleichgewicht bei den Hauttumoren mit vorbestehenden SCC-Läsionen, die erst nach einer effektiven Clearance der AK-Läsionen mit Ingenolmebutat demaskiert wurden, im Zusammenhang steht. Geht man jedoch von diesem

Mechanismus aus, wäre kurz nach der Behandlung eine höhere Anzahl an SCC in den Ingenolmebutat-Gruppen als in den Vehikel-Kontrollgruppen beobachtet worden, was nicht der Fall war. Darüber hinaus wurde keine demaskierende Wirkung bei anderen, wirksameren AK-Behandlungen beobachtet. Abschließend ist anzumerken, dass trotz der inhärenten Einschränkungen der Kombination von Ergebnissen der Studien mit unterschiedlichen Methodologien ein Anstieg von Hautmalignitäten im Behandlungsbereich nach 4 Monaten in den Ingenolmebutat- und Ingenoldisoxat-Gruppen im Vergleich zu den Vehikel- und Vergleichspräparatkontrollgruppen beobachtet wurde. Daher war der PRAC der Auffassung, dass eine demaskierende Wirkung das Ungleichgewicht beim Auftreten von Hauttumoren nicht erklären würde.

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. Allerdings ist es aufgrund protopathischer Verzerrungen schwierig, die Daten der Überwachung nach der Markteinführung zu interpretieren. Darüber hinaus ist es weniger wahrscheinlich, dass Ereignisse im Zusammenhang mit einer Behandlung, die vor mehreren Monaten verabreicht wurde, gemeldet werden. Deshalb stammen die zuverlässigsten Informationen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien.

Insgesamt konnten anhand der verfügbaren Daten keine Risikofaktoren identifiziert werden, die eine Einteilung der Patienten in die Kategorien „niedriges Risiko“ und „hohes Risiko“ für spezifisch nach der Anwendung von Ingenolmebutat auftretende Hauttumore erlauben würde.

Aufgrund der chemischen Struktur von Ingenolmebutat kann nicht ausgeschlossen werden, dass es pro-tumorigene Eigenschaften hat. 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 % Clearance) 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 ausgehend von 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.

Der PRAC stellte fest, dass weiterhin eine gewisse Unsicherheit bezüglich der möglichen Auswirkungen von Verzerrungen durch selektive Entdeckung von Krankheitsfällen, der Demaskierung von SCC, der Wirkung von Imiquimod auf die Ergebnisse der Studie LP0041-63, bezüglich der Retentionszeit in menschlicher Haut und des Mechanismus für eine tumorfördernde Wirkung von Ingenol besteht. Wie jedoch oben erläutert wurde, würde keine dieser möglichen Auswirkungen ausreichen, um das beobachtete Ungleichgewicht bei Hauttumoren zu erklären.

Der PRAC bewertete auch, ob Maßnahmen es ermöglichen würden, das Risiko auf ein akzeptables Niveau zu senken. Allerdings konnte der PRAC auf der Grundlage der verfügbaren Daten weder

entsprechende Maßnahmen noch eine Patientengruppe, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstiger sein würde, identifizieren.

Unter Berücksichtigung der ernsten Bedenken bezüglich des Risikos von Hauttumoren im Behandlungsbereich im Zusammenhang mit Picato, einschließlich der Endergebnisse der Studie LP0041-63, in der keine angemessenen Maßnahmen zur Risikominimierung identifiziert werden konnten, und unter Berücksichtigung kürzlich veröffentlichter Ergebnisse, die unterstützen, dass die Wirksamkeit von Picato im Laufe der Zeit nicht aufrechterhalten wird, war der PRAC der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato in den zugelassenen Anwendungsgebieten ungünstig ist.

Der PRAC nahm die von der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung zum Ausdruck gebrachten Herausforderungen bei der Überprüfung des vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Prüfplans einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie zur weiteren Erforschung des Risikos für Hautmalignitäten und die Frage, ob sie angesichts des benötigten sehr großen Stichprobenumfangs realisierbar wäre, zur Kenntnis. Der PRAC war der Auffassung, dass nicht randomisierte Studien aufgrund der inhärenten Einschränkungen des Studiendesigns keine aussagekräftigen Daten zu den bestehenden Bedenken liefern würden.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Picato (Ingenolmebutat).
- Der PRAC überprüfte alle 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 war der Ansicht, dass die Evidenz zum Risiko von Hautmalignitäten im Zusammenhang mit Ingenolmebutat in allen verfügbaren Daten, einschließlich des statistisch signifikanten Ungleichgewichts bei Hautmalignitäten im Zusammenhang mit Ingenolmebutat im Vergleich zu Imiquimod, das in den Endergebnissen der Studie LP0041-63 bestätigt wurde, ernste Sicherheitsbedenken begründet.
- Der PRAC nahm auch die Studienergebnisse zur Kenntnis, die eine zuvor beobachtete im Laufe der Zeit abnehmende Wirksamkeit von Picato unterstützen.
- Der PRAC konnte keine Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Hauttumoren im Behandlungsbereich auf ein akzeptables Niveau identifizieren.
- Der PRAC konnte keine Untergruppe von Patienten identifizieren, bei denen der Nutzen der Behandlung mit Picato gegenüber den Risiken überwiegt.

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

Der PRAC nahm die Entscheidung der Kommission C(2020)856 (final) vom 11. Februar 2020, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Picato auf Antrag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu widerrufen, zur Kenntnis. Angesichts des besagten Widerrufs der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden keine regulatorischen Maßnahmen bezüglich der Zulassung empfohlen.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Der CHMP ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato ungünstig ist.

Unter Berücksichtigung der Entscheidung der Kommission C(2020)856 (final) vom 11. Februar 2020, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Picato auf Antrag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu widerrufen, werden keine regulatorischen Maßnahmen bezüglich der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen.