

**Liite**  
**Tieteelliset päätelmät**

Lääkevalmisteella ei ole erillää myyntilupaa

## Tieteelliset päätelmät

Picaton on sen alkuperäisestä myyntilupahakemuksesta lähtien epäilty aiheuttavan ihosyöpää. Picaton valmistetietoja päivitettiin vuonna 2017 lisäämällä niihin maininta siitä, että ingenolimebutaatin yhteydessä esiintyi enemmän (0,06 %) ihokasvaimia (keratoakantoomaa) lumelääkkeeseen verrattuna.

Lisäksi kasvainten ilmaantuvuudessa hoidetulla alueella todettiin useissa tutkimuksissa epätasapainoa ingenolimebutaatin tai siihen liittyvän esterin, ingenolidisoksaatin, ja vertailulääke- tai lumelääkeryhmien välillä monien eri ihokasvaintyyppien, kuten tyvisolusyövän, Bowenin taudin ja levyepiteelisyövän, osalta. Tälle epätasapainolle ehdotettiin useita selityksiä, mutta pitäviä päätelmiä ei voitu tehdä. Koska on perustellusti mahdollista, että ingenolin esterit voivat edistää kasvainten ilmaantumista joillakin potilailla, määrättiin tehtäväksi satunnaistettu kontrolloitu tutkimus ja ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus, jotta voitaisiin luonnehtia riskiä ja saada varmuus lääkevalmisteen pitkäaikaisesta turvallisuudesta. Siitä, voidaanko satunnaistettu kontrolloitu tutkimus tehdä ja saada valmiiksi kohtuullisessa ajassa, esitettiin huolenaiheita.

Kun otetaan huomioon edellä mainittu huolenaihe mahdollisesta riskistä, joka liittyy uuden ihokasvaimen ilmaantumiseen hoidettavalle alueelle, ja koska on vaikeaa tuottaa sellaista tietoa, jonka avulla tähän riskiin liittyvää epävarmuutta voitaisiin hälventää, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoi, että on arvioitava kaikki saatavilla olevat tiedot, myös meneillään olevista tutkimuksista saatavat, ja niiden vaikutus Picaton hyöty-riskisuhteeseen hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Siksi Euroopan komissio aloitti 3. syyskuuta 2019 lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Picaton (ingenolimebutaatti) hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomainen myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa tai tulisiko se peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

### Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Picato (ingenolimebutaatti) hyväksyttiin EU:ssa keskitetyssä menettelyssä marraskuussa 2012 aikuisten ei-hyperkeratoottisen ja ei-hypertrofisen aktiivisen keratoosin (AK) hoitoon iholle levitettävänä valmisteena. Hoitamaton aktiivinen keratoosi voi johtaa ihosyöpään. Picato 150 mikrog./g. -geeliä käytetään kasvoilla ja päänahassa, kun taas Picato 500 mikrog./g -geeliä käytetään vartalolla ja raajoissa. Picaton on kuitenkin sen alkuperäisen myyntilupahakemuksen arvioinnista lähtien epäilty aiheuttavan ihosyöpää. Alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen aikaan myyntiluvan haltija määrättiin toteuttamaan tutkimus (LP0041-63) levyepiteelisyövän riskistä pitkällä aikavälillä imikimodihoidon verrattuna.

PRAC arvioi tästä tutkimuksesta saadut lopulliset turvallisuustiedot sekä perehtyi kumulatiiviseen arviointiin kaikista ihokasvaintapauksista, jotka olivat ilmaantuneet ingenolimebutaatin kliinisten tutkimusten aikana. Lisäksi PRAC arvioi ihokasvaimia koskevat tiedot ingenolidisoksaatilla tehdyistä satunnaistetuista tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista. PRAC otti huomioon myös ei-kliiniset tiedot mekanismeista, joiden välityksellä Picato saattaa kiihdyttää kasvainten kasvua tai lisätä niiden ilmaantumista. Huomioon otettiin myös hiljattain julkaistuun tutkimukseen perustuvat tehokkuustiedot Picaton tunnetusta tehosta (Jansen 2019).

LP0041-63-tutkimuksen väliaikaisissa tuloksissa havaittu tilastollisesti merkitsevä ero pahanlaatuisten ihokasvainten, erityisesti levyepiteelisyövän, ilmaantumisessa ingenolimebutaatin ja vaikuttavaa ainetta sisältävän vertailuvalmisteen (imikimodin) välillä vahvistettiin lopullisissa tuloksissa (21 vs. 6 syöpätapausta). Tämä on merkittävä huolenaihe. Myyntiluvan haltijan mukaan tämä voi selittyä

imikimodin luontaisella tehokkuudella, mutta toinen vaihtoehto on se, ettei Picato pysty ehkäisemään pahanlaatuisia kasvaimia joko sen takia, että se edistää pahanlaatuisten ihokasvaimien kehittymistä, tai sen takia, että vaikka sillä on kohtalainen vaikutus aktiiviseen keratoosiin, se ei johda odotuksenmukaiseen tavoitteeseen, joka on pahanlaatuisten ihokasvainten kehittymisen ehkäiseminen. Imikimodia ei myöskään käytetä levyepiteelisyövän hoitoon, jossa sen tehoa ei ole osoitettu. Myös LEIDA-tutkimuksessa (Gollnick 2019) havaittiin epätasapaino diklofenaakin ja imikimodin välillä, mutta tämä ero oli pienempi ja kasvaimen kehittymiseen kulunut aika oli vähemmän suuntaa-antava, koska ero kahden hoitoryhmän välillä ilmeni vasta myöhemmässä vaiheessa. Tämän lisäksi näitä kahta tutkimusta ei voida vertailla suoraan. Ingenolimebutaattia koskevassa tutkimuksessa LP0041-63 ihokasvaimia ilmaantui noin 70-vuotiaille miespotilaille, joilla oli pääosin ihotyypin II Fitzpatrickin asteikolla. Yksikään potilaista ei ollut immuunipuutteinen.

Ihokasvainten ilmaantumisessa oli tilastollisesti merkitsevä epätasapaino ingenolidisoksaatin ja vehikkelin välillä 14 kuukauden pituisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä. Riskiero oli 4,9 prosenttia (95 prosentin luottamusväli: 2,5 %, 7,3 %). Tämä koskee tyvisolusyöpää, Bowenin tautia ja levyepiteelisyöpää. Ingenolidisoksaatin, joka on rakenteellisesti hyvin lähellä ingenolimebutaattia, katsotaan olevan biologiselta aktiivisuudeltaan samankaltainen kuin ingenolimebutaatti, ja sen turvallisuusprofiiliin katsotaan olevan merkityksellinen Picaton turvallisuusprofiiliin kannalta. Myyntiluvan haltija esitti, että tuloksiin voi osaltaan vaikuttaa tendenssi biopsialeesioihin, joita ingenolidisoksaatilla hoidetuille potilaille ilmaantuu uudelleen, koska näitä leesioita pidetään hoitoresistentteinä, jolloin biopsia otetaan rutiinitoimenpiteenä. Tätä hypoteesia ei voida sulkea pois, mutta havaittu epätasapaino voi selittyä myös sillä, että ingenolidisoksaatti stimuloi kasvainten kasvua.

Ingenolimebutaatilla 25 cm<sup>2</sup>:n hoidettavalla alueella tehdyissä vehikkelikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka kestivät kahdeksan viikkoa, ihokasvainten ilmaantumisessa ei ollut merkitsevää eroa. Suuremman hoidettavan alueen osalta kolmen kliinisen tutkimuksen, joissa tutkittiin keratoakantooman kehittymistä vakavia auringonpolttamia saaneilla potilailla, yhdistetyssä analyysissä havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero LP0105-1020-tutkimuksessa. Pitkäaikaisissa vehikkelikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkitsevää eroa pahanlaatuisten ihokasvainten ilmaantumisessa minkään pituisella seurantajaksolla tai minkään kokoisella hoidettavalla alueella. Vaikka ihosyövät ovat melko harvinaisia haittatapahtumia, joita voi olla vaikea havaita tässä yhteydessä, olisi odotettavaa, että aktiiviseen keratoosiin liittyvien leesiodien, joiden tiedetään olevan syövän esiasteita, paraneminen ingenolihoidolla vähentäisi ihosyöpien ilmaantumista vehikkeliryhmään verrattuna. Vaikka edellä kuvattua löytämisharhaa ei voidakaan sulkea pois, tällaisen vaikutuksen puuttuminen voi viitata myös siihen, että ingenolimebutaatti hoitaa joitakin syöpää edeltäviä aktiiviseen keratoosiin liittyviä leesioita, mutta myös edistää joitakin ihokasvaimia.

Ihosyöpien havaitun epätasapainon esitettiin myös voivan liittyä aiempiin levyepiteelisyövän leesioihin, jotka paljastuvat, kun AK hoidetaan tehokkaasti ingenolimebutaatilla. Tämän mekanismin mukaisesti ingenolimebutaatilla hoidetuissa ryhmissä kuitenkin havaittaisiin pian hoidon jälkeen lisääntynyt määrä levyepiteelisyöpiä vehikkeliryhmään verrattuna, mitä ei ole tapahtunut. Tällaista paljastumisvaikutusta ei myöskään havaittu muissa, tehokkaammissa aktiivisen keratoosin hoidoissa. Lopuksi, eri menetelmin toteutettujen tutkimusten tulosten vertailuun liittyvistä luontaisista rajoitteista huolimatta pahanlaatuisia ihokasvaimia havaittiin neljän kuukauden kuluttua enemmän ingenolimebutaatti- tai ingenolidisoksaattiryhmässä verrattuna vehikkeli- tai komparaattoriryhmään. PRAC katsoi tämän vuoksi, että paljastusvaikutus ei selitä eroja ihosyöpien ilmaantumisessa.

Markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta on jatkuvasti ilmoitettu enemmän ihosyöpätapauksia, etenkin levyepiteelisyöpää. Ihosyöpätapauksia on ilmoitettu yhteensä 84. Suurin osa ilmoitetuista pahanlaatuisista ihokasvaimista havaittiin alle neljän kuukauden kuluessa Picato-hoidosta. Tämä koski varsinkin levyepiteelisyöpää. Potilaiden altistumista ei arvioitu, mutta kun otetaan huomioon, että

annettujen hoitokuurien määrä on arviolta 2,8 miljoonaa, tämä ei vaikuta ylittävän näiden sairauksien tunnettua taustaesiintyvyyttä. Markkinoille tulon jälkeisistä tapauksista saatuja tietoja on kuitenkin vaikea tulkita protopaattisen harhan vuoksi. Lisäksi on epätodennäköisempää, että tapahtumia ilmoitettaisiin sellaisen hoidon osalta, joka on annettu useita kuukausia sitten. Luotettavimmat tiedot saadaan siis satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta.

Yleisesti ottaen saatavilla olevista tiedoista ei voida havaita riskitekijöitä, joiden perusteella potilaat voitaisiin jakaa suuren tai pienen ihosyöpäriskin luokkiin erityisesti ingenolimebutaatin käytön jälkeen.

Ingenolimebutaatin kemiallisen rakenteen perusteella ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että sillä on protumorigeenisia ominaisuuksia. Vaikka tällä hetkellä ei voitu määrittää selvää mekanismia, johon ingenolimebutaatin kasvaimen kehittymistä edistävä vaikutus perustuu, proteiinikinaasi C:n (PKC:n) / PKC:n ilmentymisen vaimennussäätelyä ei voitu sulkea pois.

Tässä yhteydessä on myös syytä todeta, että hiljattain julkaistusta tutkimuksesta saadaan lisänäyttöä Picaton tehosta kolmen kuukauden kuluttua hoidosta (paranemisaste 67,3 prosenttia) ja 12 kuukauden kuluttua hoidosta (paranemisaste 42,9 prosenttia). Uusiutumistasen on havaittu olevan korkea. PRAC totesi, että tässä tutkimuksessa Picaton teho on heikompi kuin kolmen vaihtoehtoisen hoidon (valohoito (MAL-PDT), imikimodi ja fluorourasiili). Kirjoittajien mukaan odottamattomia toksisia tapahtumia ei ilmoitettu. Vaikka tiedetään, ettei tutkimuksen todistusvoima todennäköisesti riitä pahanlaatuisuuden arviointiin, niistä kliinisistä tutkimuksista ilmoitettujen ilmaantuvuuslukujen perusteella, joissa ingenoliin liittyviä pahanlaatuisuuksia on havaittu, pahanlaatuisuustapauksia olisi voinut olla odotettavissa. PRAC totesi, että tarkkarajaisten leesioiden osalta kryoterapia, kyretointi ja poistoleikkaus ovat tehokkaita hoitovaihtoehtoja ingenolimebutaatille valohoidon, imikimodin, fluorourasiilin ja diklofenaakin lisäksi.

PRAC totesi, että löytämisharhan, levyepiteelisyövän paljastumisen ja imikimodin aktiivisuuden mahdollisista vaikutuksista LP0041-63-tutkimuksen tuloksiin on edelleen epävarmuutta. Epävarmoja ovat myös retentioaika ihmisen ihossa sekä ingenolin kasvainten kehittymistä edistävä mekanismi. Kuten edellä on selitetty, mikään näistä mahdollisista vaikutuksista ei kuitenkaan ole riittävä selittämään ihosyöpien havaittua epätasapainoa.

PRAC arvioi myös, voidaanko riski minimoida toimenpiteillä hyväksyttävälle tasolle. Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC ei kuitenkaan voinut määrittää tällaisia toimenpiteitä tai potilasryhmää, jossa hyöty ja riskit olisivat paremmin tasapainossa.

Ottaen huomioon vakavan huolen, jonka mukaan Picatoon liittyy hoidettavan alueen ihosyöpäriski, myös LP0041-63 -tutkimuksen lopulliset tulokset, joiden mukaan asianmukaisia toimenpiteitä riskien minimoimiseksi ei voida määrittää, sekä viime aikoina julkaistut tulokset, joiden mukaan Picaton teho ei säily ajan myötä, PRAC katsoi, että Picaton riski-hyötysuhde ei ole suotuisa sen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

PRAC pani merkille, että tieteellisen neuvoo-antavan työryhmän mukaan myyntiluvan haltijan ehdottaman pahanlaatuisten ihokasvainten riskiä koskevaa satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta koskevan tutkimussuunnitelman tarkasteleminen on haasteellista, ja kyseenalaisti sen toteutettavuuden, koska se edellyttäisi hyvin laajaa otosta. PRAC katsoi, että suunnitelman luontaisten rajoitteiden vuoksi muut kuin satunnaistetut tutkimukset eivät tarjoaisi merkityksellistä tietoa kyseisistä huolenaiheista.

## **PRACin suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Picatoa (ingenolimebutaatti).
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä raporteista ja ei-kliinisistä tutkimuksista peräisin olevat tiedot riskistä, joka liittyy ihokasvaimien kehittymiseen hoidetulle alueelle Picatolla (ingenolimebutaatti) hoidetuilla potilailla.
- PRAC katsoi, että kaikkiin saatavilla oleviin tietoihin perustuva näyttö ingenolimebutaattiin liittyvästä pahanlaatuisten ihokasvainten riskistä, myös LP0041-63 -tutkimuksessa vahvistettu tilastollisesti merkitsevä epätasapaino ingenolimebutaattihoidon ja imikimodihoidon välillä, herättää vakavaa huolta hoidon turvallisuudesta.
- PRAC pani merkille myös tutkimustulokset, jotka tukevat aiemmin havaittua Picaton tehon heikkenemistä ajan myötä.
- PRAC ei kyennyt määrittämään toimenpiteitä hoidettavan alueen ihokasvainten riskin minimoimiseksi hyväksyttävälle tasolle.
- PRAC ei kyennyt määrittämään potilasryhmää, jossa Picato-hoidon hyödyt ylittäisivät siihen liittyvät riskit.

Tämän vuoksi se katsoo, ettei Picaton (ingenolimebutaatti) hyöty-riskisuhde ole suotuisa.

PRAC pani merkille komission 11. helmikuuta 2020 tekemän päätöksen (C(2020)856 (final) Picaton myyntiluvan peruuttamisesta myyntiluvan haltijan pyynnöstä. Koska kyseinen myyntilupa on peruutettu, myyntilupaa koskevia sääntelytoimia ei suositella.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

### **Päätelmät**

Lääkevalmistekomitea katsoo näin ollen, että Picaton hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Ottaen huomioon komission 11. helmikuuta 2020 tekemän päätöksen (C(2020)856 (final) Picaton myyntiluvan peruuttamisesta myyntiluvan haltijan pyynnöstä myyntilupaa koskevia sääntelytoimia ei suositella.