

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Het potentieel van Picato om huidtumoren te veroorzaken is tijdens de beoordeling van de initiële aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen onderzocht. In 2017 werd de productinformatie van Picato geactualiseerd om een overmaat aan huidtumoren (keratoacanthoom (KA)) met ingenolmebutaat 0,06 % ten opzichte van placebo weer te geven.

Voorts werd in verscheidene onderzoeken een onevenwichtigheid in de incidentie van tumoren in het te behandelen gebied vastgesteld voor een aantal types huidtumoren, inclusief basaalcelcarcinoom (BCC), morbus Bowen en plaveiselcelcarcinoom (SCC), tussen ingenolmebutaat – of zijn verwante ester ingenoldisoxaat – en het referentiegeneesmiddel- of placeboarmen. Er werden verscheidene verklaringen voorgesteld voor deze onevenwichtigheden en er konden geen onomstootbare conclusies getrokken worden. Met het oog op de redelijke mogelijkheid dat ingenolesters tumoren kunnen bevorderen bij bepaalde patiënten, werden er echter een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (randomised controlled trial - RCT) en een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek opgelegd om dit risico te kenschetsen en geruststelling te bieden over veiligheid op lange termijn. Er ontstond toen bezorgdheid over de uitvoering en afronding van zo'n RCT in een redelijk tijdsbestek.

Met het oog op de bovenstaande bezorgdheid inzake het mogelijke risico op een nieuwe huidtumor in het te behandelen gebied en de moeilijkheid om geschikte gegevens te produceren om de onzekerheid over dit risico aan te pakken, was het PRAC van mening dat een beoordeling moest worden uitgevoerd van alle beschikbare gegevens, eveneens van lopende onderzoeken, en de impact ervan op de baten-risicoverhouding van Picato voor de goedgekeurde indicatie.

Voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking zette de Europese Commissie op 3 september 2019 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en vroeg het PRAC om de invloed van de bovenstaande bedenkingen ten aanzien van de baten-risicoverhouding van Picato (ingenolmebutaat) te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Daarnaast verzocht de Europese Commissie het Geneesmiddelenbureau advies uit te brengen over de noodzaak van voorlopige maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid.

De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die het PRAC voor ingenolmebutaat aanbeval op basis van de op dit moment beschikbare gegevens. Deze voorlopige maatregelen laten de uitkomst van de lopende beoordeling krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Picato (ingenolmebutaat) werd in november 2012 toegelaten in de EU onder de centrale procedure voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen. Picato 150 microgram/gram gel wordt gebruikt op het gelaat en de hoofdhuid, terwijl Picato 500 microgram/gram gel wordt gebruikt op de romp en ledematen. Het potentieel van Picato om huidtumoren te veroorzaken is tijdens de beoordeling van de initiële aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen onderzocht en er werd opgelegd dat een studie uitgevoerd moest worden voor de vergunning voor het in de handel brengen om het risico op lange termijn van SCC te onderzoeken vergeleken met imiquimod (LP0041-63).

Het PRAC nam zowel de definitieve veiligheidsinformatie van dit onderzoek en een cumulatieve beoordeling van alle gevallen van huidtumoren in klinische onderzoeken met ingenolmebutaat in overweging als gegevens over huidtumoren van gerandomiseerde klinische onderzoeken met ingenoldisoxaat en van postmarketingverslagen. Het PRAC nam ook niet-klinische gegevens in

overweging over mechanismen waarbij Picato kan leiden tot aanzienlijk versnelde groei of een toegenomen incidentie van tumoren. Daarnaast werden werkzaamheidsgegevens van een recent gepubliceerd onderzoek in overweging genomen in het kader van de gekende werkzaamheid van Picato (Jansen, 2019).

Het statistisch significant verschil in het optreden van huidmaligniteit tussen ingenolmebutaat en het referentiegeneesmiddel (imiquimod) waargenomen in de tussentijdse resultaten van de LP0041-63-studie werd bevestigd in de definitieve resultaten (21 kankers tegenover 6), wat een ernstige bezorgdheid vormt. Terwijl de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (marketing authorisation holder - MAH) oppert dat dit verklaard kan worden door een intrinsieke werkzaamheid van imiquimod, is een alternatieve mogelijkheid dat Picato er niet in slaagt maligniteiten te voorkomen, ofwel omdat het huidmaligniteiten bevordert, ofwel omdat ondanks zijn gematigde werking op actinische keratose, dit niet leidt tot het verwachte doel, namelijk het vermijden van de ontwikkeling van huidmaligniteiten. Terwijl er ook een verschil waargenomen werd tussen diclofenac en imiquimod in de LEIDA-studie (Gollnick, 2019), was het verschil beperkter en de tijd tot manifestatie is minder suggestief aangezien het verschil tussen de twee armen in een later stadium verscheen, bovendien kunnen beide studies niet rechtstreeks vergeleken worden.

Er was een statistisch significant verschil in het ontstaan van huidtumoren tussen ingenoldisoxaat en de drager in een samengevoegde analyse van studies die 14 maanden duren, met een risicoverschil van 4,9% (95% BI - betrouwbaarheidsinterval: 2,5%, 7,3%). Dit is toe te schrijven aan BCC, morbus Bowen en SCC. Ingenoldisoxaat is nauw verwant met ingenolmebutaat en zijn veiligheidsprofiel wordt als relevant beschouwd om dat van Picato te karakteriseren. De MAH poneerde dat de resultaten verstoord kunnen worden door een neiging naar biopsieletsels die opnieuw ontstaan bij personen behandeld met ingenoldisoxaat, omdat deze letsels als 'resistent tegen behandeling' worden gezien, wat gewoonlijk biopsie uitlokt. Deze hypothese kan niet worden uitgesloten, hoewel de stimulering van tumorgroei door ingenoldisoxaat ook een verklaring zou kunnen zijn voor de waargenomen onevenwichtigheid.

In acht weken durende klinische vehiculumgecontroleerde follow-upstudies met ingenolmebutaat was er geen significant verschil in het optreden van huidtumoren. Wanneer er echter een groter te behandelen gebied beschouwd wordt, is er een statistisch significant verschil in een samengevoegde analyse van drie klinische studies, toe te schrijven aan de ontwikkeling van KA bij patiënten met ernstige beschadiging door de zon gezien in de LP0105-1020-studie. In klinische vehiculumgecontroleerde studies op lange termijn werd geen significant verschil in het ontstaan van huidmaligniteit waargenomen, wat de duur van de follow-up of de oppervlakte van het te behandelen gebied ook was. Aangezien we vaststellen dat huidkankers relatief zeldzaam blijven en mogelijk moeilijk waar te nemen zijn in deze context, zou het verdwijnen van letsels van actinische keratose bekend als precancereus door ingenolmebutaat de verwachting scheppen dat het optreden van huidkankers zou verminderen vergeleken met de controlearm. De afwezigheid van zo'n effect zou ook kunnen suggereren dat ingenolmebutaat bepaalde precancereuze letsels van actinische keratose behandelt, maar ook bepaalde huidtumoren bevordert, tenzij de hierboven vermelde detectiebias ertussen zou komen.

Postmarketingtoezicht blijft toenemende aantallen huidkankers rapporteren, in het bijzonder SCC. In totaal werden 84 huidkankers gerapporteerd. De meerderheid van de gerapporteerde huidmaligniteiten werden minder dan vier maanden na de behandeling met Picato waargenomen, in het bijzonder voor SCC. Hoewel de blootstelling van de patiënt niet werd geschat, rekening houdend met de geschatte 2,8 miljoen toegediende behandelkuren, lijkt dit niet hoger dan gekende achtergrondniveaus van deze aandoeiningen.

Hoewel er tot op heden geen duidelijk mechanisme kon worden vastgesteld voor een tumorbevorderend effect van ingenolmebutaat, kon proteïnekinase C (PKC)/downregulatie van de manifestatie van PKC niet worden afgeschreven.

In dit verband is ook opgemerkt dat een recent gepubliceerd onderzoek verder bewijs levert voor de werkzaamheid van Picato op drie maanden (67,3% klaring) en op twaalf maanden (42,9% klaring). Er werd een hoge kans op herhaling waargenomen. Het PRAC bemerkte dat in dit onderzoek de werkzaamheid van Picato lager is dan die van drie alternatieve behandelingen (fotodynamische therapie (MAL-PDT), imiquimod en fluorouracil). De auteurs merkten op dat er geen onverwachte toxische voorvallen werden gerapporteerd. Hoewel werd erkend dat het onderzoek waarschijnlijk niet het vermogen had om maligniteit te evalueren, zouden, gebaseerd op de incidentie gerapporteerd in de klinische studies waarin maligniteiten werden waargenomen met ingenol, gevallen van maligniteit verwacht kunnen zijn. Naast fotodynamische therapie, imiquimod, fluorouracil en diclofenac bemerkte het PRAC dat in het geval van geïsoleerde letsels cryotherapie, curettage en excisie doeltreffende alternatieve opties vormen voor ingenolmebutaat.

In totaal was er een gedetailleerde analyse beschikbaar voor veertien van de door de MAH gesteunde klinische studies en er resten een aantal onzekerheden betreffende het effect van een mogelijke detectiebias, het effect van het opheffen van de blinding, het effect van de werking van imiquimod op de conclusie van LP0041-63, retentietijd in de menselijke huid en een mechanisme voor een tumorbevorderend effect van ingenol.

Het PRAC nam ervan nota dat de MAH van Picato op 9 januari 2020 een verzoek tot intrekking van zijn vergunning voor het in de handel brengen naar de Europese Commissie zond. De MAH verklaarde dat dit verzoek gebaseerd is op commerciële redenen.

Rekening houdend met de groeiende bezorgdheden betreffende een mogelijk risico op een huidtumor in het te behandelen gebied geassocieerd met Picato, inclusief de definitieve resultaten van het LP0041-63-onderzoek en nota nemend van de recente publicatie van resultaten die verder staven dat de werkzaamheid van Picato niet in stand houdt na verloop van tijd, beveelt het PRAC als een voorzorg de voorlopige intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen aan zo lang als de beoordeling loopt.

Redenen voor de voorlopige aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking bestudeerd, in het bijzonder met betrekking tot de noodzaak van voorlopige maatregelen conform artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Picato (ingenolmebutaat) en rekening houdend met de in artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gronden.
- Het PRAC beoordeelde de informatie die momenteel beschikbaar is voor het Comité, van klinische onderzoeken, postmarketingmeldingen en niet-klinische onderzoeken, over het risico op huidtumoren in het te behandelen gebied bij patiënten behandeld met Picato (ingenolmebutaat). Het PRAC nam ook nota van het verzoek van de MAH tot intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen.
- Het PRAC acht het bewijs inzake huidmaligniteiten van alle beschikbare gegevens met ingenolmebutaat een punt van bezorgdheid, inclusief de statistisch significante onevenwichtigheid in huidmaligniteit met ingenolmebutaat vergeleken met imiquimod, waargenomen in de tussentijdse resultaten van de LP0041-63-studie en bevestigd in de definitieve studieresultaten.

- Het PRAC nam de resterende onzekerheden betreffende een mechanisme voor een tumorbevorderend effect van ingenol in overweging.
- Het PRAC nam er nota van dat recente onderzoeksresultaten verder ondersteunen dat de werkzaamheid van Picato niet in stand houdt na verloop van tijd.
- Bijgevolg, gezien de groeiende bezorgdheden over het ernstige risico op huidtumoren mogelijk geassocieerd met Picato, beveelt het PRAC voorlopig als een voorzorg aan dat patiënten niet langer behandeld mogen worden met Picato, zo lang als de beoordeling loopt.

Het Comité is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van Picato (ingenolmebutaat) niet gunstig is.

Bijgevolg beveelt het Comité uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de voorlopige intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen van Picato (ingenolmebutaat) aan.