

Bijlage
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Sinds de beoordeling van de initiële aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Picato bestaat er bezorgdheid dat het middel huidtumoren kan veroorzaken. In 2017 werd de productinformatie van Picato geactualiseerd om een overmaat aan huidtumoren (keratoacanthoom (KA)) bij behandeling met ingenolmebutaat 0,06 % in vergelijking met placebo aan 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, met inbegrip van basaalcelcarcinoom (BCC), morbus Bowen en plaveiselcelcarcinoom (SCC), tussen ingenolmebutaat – of zijn verwante ester ingenoldisoxaat – en referentiegeneesmiddel- of placeboarmen. Er werden verscheidene verklaringen voorgesteld voor deze onevenwichtigheden en er konden geen onomstootbare conclusies worden getrokken. 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. 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 nieuwe huidtumoren 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, evenals 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.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Picato (ingenolmebutaat) werd in november 2012 volgens de gecentraliseerde procedure toegelaten in de EU voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (AK) bij volwassenen. Onbehandeld kan AK zich ontwikkelen tot huidkanker. 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. Sinds de eerste beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen bestaat er echter bezorgdheid dat Picato huidtumoren kan veroorzaken. Ten tijde van de initiële vergunning voor het in de handel brengen werd daarom de uitvoering van een onderzoek opgelegd voor de vergunning voor het in de handel brengen om het langetermijnrisico van SCC in vergelijking met imichimod (LP0041-63) te onderzoeken.

Het PRAC nam zowel de definitieve veiligheidsinformatie van dit onderzoek als een cumulatieve beoordeling van alle gevallen van huidtumoren in klinische onderzoeken met ingenolmebutaat in overweging, samen met gegevens over huidtumoren van gerandomiseerde klinische onderzoeken met ingenoldisoxaat en meldingen van na het in de handel brengen. Het PRAC nam ook niet-klinische gegevens in overweging over mechanismen waarmee Picato aanzienlijk versnelde groei of een toegenomen incidentie van tumoren tot gevolg kan hebben. Daarnaast werden werkzaamheidsgegevens van een recent gepubliceerd onderzoek in overweging genomen in het kader van de bekende werkzaamheid van Picato (Jansen, 2019).

De in de tussentijdse resultaten van de LP0041-63-studie waargenomen statistisch significante onevenwichtigheid in het optreden van huidmaligniteit, met name plaveiselcelcarcinoom (SCC), tussen ingenolmebutaat en het referentiegeneesmiddel (imichimod), werd bevestigd in de definitieve resultaten (21 kankers tegenover 6), wat een groot punt van zorg is. Terwijl de houder van de vergunning voor het in de handel brengen oppert dat dit kan worden verklaard door een intrinsieke werkzaamheid van imichimod, is een alternatieve mogelijkheid dat Picato er niet in slaagt maligniteiten te voorkomen, hetzij omdat het huidkanker bevordert, hetzij omdat het de ontwikkeling van huidkanker niet voorkomt en dus niet leidt tot het verwachte resultaat, ondanks de matige werking voor actinische keratose. Bovendien is imichimod niet geïndiceerd voor de behandeling van SCC, waarvan de werkzaamheid nog moet worden aangetoond. Hoewel er ook een onevenwichtigheid werd waargenomen tussen diclofenac en imichimod in de LEIDA-studie (Gollnick, 2019), was de onevenwichtigheid beperkter en wees de tijd tot manifestatie minder sterk op het veroorzaken van huidkanker aangezien het verschil tussen de twee armen in een later stadium verscheen. Bovendien kunnen beide onderzoeken niet rechtstreeks worden vergeleken. In de ingenolmebutaat-arm van de LP0041-63-studie trad huidkanker op bij mannelijke patiënten van rond de 70 jaar, waarvan de meesten Fitzpatrick-huidtype II hadden. Geen enkele patiënt had een immunodeficiëntie.

Er was een statistisch significante onevenwichtigheid in het ontstaan van huidtumoren tussen ingenoldisoxaat en het vehiculum in een samengevoegde analyse van vier studies van 14 maanden, 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, dat qua structuur nauw verwant is aan ingenolmebutaat, wordt geacht een vergelijkbare biologische activiteit te hebben als ingenolmebutaat, en het veiligheidsprofiel ervan wordt als relevant beschouwd om dat van Picato te karakteriseren. De houder voor de vergunning van het in de handel brengen poneerde dat de resultaten verstoord kunnen worden door een neiging om biopsies uit te voeren bij letsels die opnieuw ontstaan bij personen die met ingenoldisoxaat zijn behandeld, omdat deze letsels als 'resistent tegen behandeling' worden gezien, wat gewoonlijk leidt tot een biopsie. 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 in behandelgebieden van 25 cm² 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 huidkanker 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 waarvan bekend is dat deze precancereus zijn dankzij ingenolmebutaat het optreden van huidkankers naar verwachting verminderen vergeleken met de vehiculumgecontroleerde groep. Hoewel de hierboven beschreven detectiebias niet kan worden uitgesloten, zou de afwezigheid van een dergelijk effect er ook op kunnen duiden dat ingenolmebutaat sommige precancereuze AK-letsels behandelt, maar ook enkele huidtumoren bevordert.

Er werd ook gesteld dat de waargenomen onevenwichtigheid in huidtumoren kan worden gekoppeld aan reeds bestaande SCC-letsels die worden ontmaskerd zodra de AK doeltreffend is weggenomen met ingenolmebutaat. Als dit mechanisme echter wordt aangenomen, zou een groter aantal SCC's worden waargenomen in de ingenolmebutaatgroepen in vergelijking met de vehiculumgroepen kort na de behandeling, wat niet het geval was. Bovendien werd geen 'ontmaskerend' effect waargenomen bij andere, doeltreffendere AK-behandelingen. Ten slotte werd ondanks de inherente beperkingen van het

combineren van resultaten van studies met verschillende methodologieën, na vier maanden behandeling een toename van huidkanker in het behandelgebied waargenomen in de ingenolmebutaat- of ingenoldisoxaatgroepen in vergelijking met de vehiculum- of referentiegeneesmiddelgroepen. Daarom was het PRAC van mening dat geen enkel ontmaskerend effect de onevenwichtigheid bij het optreden van huidtumoren zou verklaren.

Bij bewaking na het in de handel brengen werden consistent toenemende aantallen huidkankers gerapporteerd, in het bijzonder SCC. In totaal werden 84 gevallen van huidkanker gerapporteerd. De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van huidkanker werden minder dan vier maanden na de behandeling met Picato waargenomen, in het bijzonder gevallen van SCC. Hoewel de blootstelling van de patiënt niet werd geschat, lijkt dit, rekening houdend met de geschatte 2,8 miljoen toegediende behandelingen, niet hoger dan gekende achtergrondniveaus van deze aandoeningen. Gegevens van gevallen van na het in de handel brengen zijn echter moeilijk te interpreteren vanwege protopathische bias. Bovendien is het minder waarschijnlijk dat voorvallen worden gemeld in verband met een behandeling die enkele maanden geleden werd toegediend. De meest betrouwbare informatie is daarom afkomstig van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.

Over het algemeen konden uit de beschikbare gegevens geen risicofactoren worden afgeleid die het mogelijk zouden maken onderscheid te maken tussen patiënten met een laag of een hoog risico op huidtumoren na gebruik van ingenolmebutaat.

Op basis van de chemische structuur van ingenolmebutaat kan niet worden uitgesloten dat het mogelijk pro-tumorgene eigenschappen heeft. 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 na drie maanden (67,3 % klaring) en na twaalf maanden (42,9 % klaring). Er werd een hoge kans op herhaling waargenomen. Het PRAC bemerkte dat de werkzaamheid van Picato in dit onderzoek lager is dan die van drie alternatieve behandelingen (fotodynamische therapie (MAL-PDT), imichimod en fluoruracil). 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. Het PRAC merkte op dat cryotherapie, curettage en excisie naast fotodynamische therapie, imichimod, fluoruracil en diclofenac in het geval van geïsoleerde letsels doeltreffende alternatieve opties vormen voor ingenolmebutaat.

Het PRAC merkte op dat er enige onzekerheid bestaat over het mogelijke effect van detectiebias, ontmaskering van SCC, de activiteit van imichimod op de bevinding van LP0041-63, over de retentietijd in de menselijke huid en het mechanisme voor een tumorbevorderend effect van ingenol. Zoals hierboven uitgelegd, zou geen van deze mogelijke effecten echter voldoende zijn om de waargenomen onevenwichtigheid bij huidtumoren te verklaren.

Het PRAC evalueerde ook of maatregelen het mogelijk zouden maken het risico tot een aanvaardbaar niveau te beperken. Op basis van de beschikbare gegevens kon het PRAC echter geen dergelijke maatregelen of patiëntenpopulatie identificeren waarin de baten-risicoverhouding gunstiger zou zijn.

Rekening houdend met de ernstige bezorgdheid met betrekking tot een risico op huidtumor in het met Picato behandelde gebied, met inbegrip van de definitieve resultaten van de LP0041-63-studie, met het feit dat er geen passende risicobeperkende maatregelen konden worden vastgesteld, en nota genomen van de recente publicatie van resultaten die verder ondersteunen dat de werkzaamheid van

Picato na verloop van tijd niet aanhield, achtte het PRAC de baten-risicoverhouding van Picato ongunstig in haar geautoriseerde indicatie.

Het PRAC nam nota van de uitdagingen die de werkgroep voor wetenschappelijk advies naar voren bracht bij de herziening van een door de houder van de vergunning voor het in handel brengen voorgesteld gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoeksprotocol om het risico op huidkanker te onderzoeken en te bekijken of het haalbaar zou zijn vanwege de zeer grote steekproefomvang die nodig zou zijn. Het PRAC was van mening dat, vanwege de inherente beperkingen van het ontwerp, niet-gerandomiseerde studies geen zinvolle gegevens zouden opleveren over de betreffende vragen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van verordening (EG) nr. 726/2004 als gevolg van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Picato (ingenolmebutaat) in aanmerking genomen.
- Het PRAC beoordeelde alle informatie die momenteel beschikbaar is, uit klinische onderzoeken, meldingen van na het in de handel brengen en niet-klinische onderzoeken, over het risico op huidtumoren in het te behandelen gebied bij patiënten die werden behandeld met Picato (ingenolmebutaat).
- Het PRAC was van mening dat het bewijs voor het risico op huidkanker bij gebruik van ingenolmebutaat uit alle beschikbare gegevens, inclusief de statistisch significante onevenwichtigheid in gevallen van huidkanker met ingenolmebutaat in vergelijking met imichimod die wordt bevestigd in de definitieve studieresultaten van de LP0041-63-studie, ernstige bedenkingen aangaande de veiligheid oproep.
- Het PRAC merkte ook onderzoeksresultaten op die de eerder waargenomen afnemende werkzaamheid van Picato in de loop der tijd ondersteunen.
- Het PRAC kon geen maatregelen identificeren om het risico op huidtumoren in het behandelingsgebied tot een aanvaardbaar niveau te beperken.
- Het PRAC kon geen enkele subgroep van patiënten identificeren waarbij de voordelen van behandeling met Picato opwegen tegen de risico's.

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

Het PRAC nam nota van Besluit C(2020)856 (definitief) van de Commissie van 11 februari 2020 tot intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen van Picato op verzoek van de vergunninghouder. Rekening houdend met het feit dat de vergunning voor het in de handel brengen is ingetrokken, worden er geen regelgevende actie inzake de vergunning voor het in de handel brengen aanbevolen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.

Algemene conclusie

HET CHMP is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Picato niet gunstig is.

Rekening houdend met het Besluit C(2020)856 (definitief) van de Commissie van 11 februari 2020 tot intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen van Picato op verzoek van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt er geen regelgevende actie op de vergunning voor het in de handel brengen aanbevolen.