

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Picatos potential att orsaka hudcancer övervägdes under utvärderingen vid den initiala ansökan om godkännande för försäljning. År 2017 uppdaterades produktinformationen (produktresumé, märkning och bipacksedel) för Picato för att återspegla en ökad förekomst av hudcancer (keratoakantom) med ingenolmebutat 0,06 % jämfört med placebo.

Dessutom observerades en obalans i tumörincidensen i behandlingsområdet i flera studier för ett antal hudcancertyper, bl.a. basalcancers (basaliom), Bowens sjukdom och skivepitelcancer, mellan ingenolmebutat eller dess motsvarande ester ingenoldisoxat och jämförelseläkemedels- eller placeboarmar. Ett flertal förklaringar föreslogs för dessa obalanser och inga bestämda slutsatser kunde dras. Med tanke på den rimliga möjligheten att ingenolestrar skulle kunna vara cancerfrämjande hos vissa patienter förelades ändå en randomiserad kontrollerad prövning och en icke-interventionell säkerhetsstudie för att karaktärisera denna risk och försäkra sig om den långsiktiga säkerheten. Det uppstod sedan vissa farhågor kring hur en sådan randomiserad kontrollerad prövning skulle genomföras och hinna slutföras inom rimlig tid.

Med tanke på farhågorna kring den potentiella risken för ny hudcancer vid behandlingsområdet och svårigheten att generera lämpliga data för att åtgärda osäkerheten kring denna risk, ansåg kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) att en granskning av alla tillgängliga data, inklusive från pågående studier, och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för Picato för den godkända indikationen skulle genomföras.

Den 3 september 2019 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för Picato (ingenolmebutat), samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Dessutom begärde Europeiska kommissionen att myndigheten skulle avge ett yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga för att skydda folkhälsan.

Den nuvarande rekommendationen avser endast tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderar för ingenolmebutat baserat på de data som för närvarande finns tillgängliga. Dessa tillfälliga åtgärder inverkar inte på resultatet av den pågående granskningen i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Picato (ingenolmebutat) godkändes inom EU enligt det centraliserade förfarandet i november 2012, för kutan behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos hos vuxna. Picato 150 mikrogram/gram gel används i ansiktet och på skalpen medan Picato 500 mikrogram/gram gel används på bålen och extremiteterna. Picatos potential att orsaka hudcancer övervägdes under utvärderingen av den initiala ansökan om godkännande för försäljning och innehavaren av godkännandet för försäljning förelades att genomföra en prövning för att undersöka den långsiktiga risken för skivepitelcancer jämfört med imikvimod (LP0041-63).

PRAC beaktade slutgiltiga säkerhetsdata från denna studie samt en kumulativ granskning av alla fall av hudcancer i kliniska prövningar med ingenolmebutat, data om hudcancer från randomiserade kliniska prövningar med ingenoldisoxat och från rapporter efter godkännande för försäljning. PRAC beaktade även icke-kliniska data om de mekanismer genom vilka Picato skulle kunna leda till snabbt accelererande tillväxt eller ökad incidens av tumörer. Dessutom beaktades effektdata från en nyligen publicerad prövning vad gäller den kända effekten av Picato (Jansen, 2019).

Den signifikanta, statistiska skillnaden i förekomsten av hudmaligniteter mellan ingenolmebutat och jämförelseläkemedlet (imikvimod), som noterades i en interimrapport från prövning LP0041-63, bekräftas i de slutgiltiga resultaten (21 cancerfall jämfört med 6), vilket inger stor oro. Även om innehavaren av godkännandet för försäljning föreslår att detta skulle kunna förklaras av den reella effekten av imikvimod, kan en alternativ möjlighet vara att Picato misslyckas med att förhindra maligniteter, antingen på grund av att medlet främjar hudmaligniteter eller för att det trots sin måttliga verkan på aktinisk keratos inte leder till det förväntade målet att förhindra att hudmaligniteter utvecklas. Även om en skillnad också observerades mellan diklofenak och imikvimod i LEIDA-prövningen (Gollnick, 2019), var skillnaden mer begränsad och tiden till debut var inte en lika tydlig indikation eftersom skillnaden mellan de båda armarna visade sig i ett senare skede. Dessutom kan ingen direkt jämförelse göras mellan de båda studierna.

Det fanns en signifikant statistisk skillnad i förekomsten av hudcancer mellan ingenoldisoxat och vehikel i en poolad analys av 14-månadersprövningar, med en riskskillnad på 4,9 % (95 % KI: 2,5 %, 7,3 %). Detta gällde basalcellscancer, Bowens sjukdom och skivepitelcancer. Ingenoldisoxat är nära besläktat med ingenolmebutat och dess säkerhetsprofil anses vara relevant när det gäller att beskriva den för Picato. Innehavaren av godkännandet för försäljning hävdade att resultaten kan ha påverkats av en benägenhet att ta biopsi på lesioner som återkommande uppstår hos individer som behandlas med ingenoldisoxat, eftersom dessa lesioner uppfattas som "behandlingsresistenta" och därmed rutinmässigt blir skäl för biopsi. Denna hypotes kan inte uteslutas, men stimulering av tumörtillväxt av ingenoldisoxat kan också vara en förklaring till den observerade obalansen.

I åttaveckors uppföljande vehikelkontrollerade kliniska prövningar med ingenolmebutat fann man ingen signifikant skillnad i förekomsten av hudcancer. Vid beaktande av ett större behandlingsområde finns dock en signifikant, statistisk skillnad i en poolad analys av tre kliniska prövningar, orsakad av utveckling av keratoakantom hos svårt solskadade patienter i prövningen LP0105-1020. I långsiktiga vehikelkontrollerade kliniska prövningar observerades ingen signifikant skillnad i förekomsten av hudmaligniteter, oavsett uppföljningstidens längd och behandlingsområdets yta. Även om hudcancerfall fortfarande är relativt sällsynta händelser som kan vara svåra att observera i detta sammanhang, borde utläkning av lesioner av aktinisk keratos, kända för att vara förstadier till hudcancer, med ingenolmebutat förväntas minska förekomsten av hudcancer jämfört med i vehikelarmen. Frånvaron av en sådan effekt kan tyda på att ingenolmebutat behandlar vissa precancerösa lesioner av aktinisk keratos men också främjar vissa hudtumörer, såvida inte ovannämnda detektionsbias inverkar störande.

Övervakning efter godkännande för försäljning har gett fortsatt rapportering om ett ökat antal hudcancerfall, i synnerhet skivepitelcancer. Sammanlagt har 84 fall av hudcancer rapporterats. Flertalet av de rapporterade hudmaligniteterna observerades mindre än fyra månader efter behandling med Picato, i synnerhet när det gällde skivepitelcancer. Även om patientexponeringen inte beräknades med tanke på de cirka 2,8 miljoner behandlingsskurer som administrerats, verkar den inte överstiga den kända bakgrundsfrekvensen för dessa tillstånd.

Ingen tydlig mekanism för en tumörfrämjande effekt av ingenolmebutat kan för närvarande identifieras, men proteinkinas C (PKC)/nedreglering av PKC-uttryck kan inte uteslutas.

I detta sammanhang kan även noteras att en nyligen publicerad studie ger ytterligare evidens för Picatos effekt vid 3 månader (67,3 % clearance) och vid 12 månader (42,9 % clearance). En hög recidivfrekvens har observerats. PRAC noterade att Picato i denna studie har mindre effekt än tre alternativa behandlingar (fotodynamisk terapi (PDT), imikvimod och flurouracil). Författarna noterade att inga oväntade toxiska händelser rapporterats. Även om man medger att denna studie sannolikt inte hade tillräcklig styrka för att utvärdera malignitet baserat på de fall som rapporterats i kliniska studier där maligniteter observerats med ingenol, kunde fall av malignitet ha varit förväntade. Förutom

fotodynamisk terapi, imikvimod, fluorouracil och diklofenak noterade PRAC att vid isolerade lesioner kan kryoterapi, skrapning eller excisionskirurgi vara andra effektiva alternativ till ingenolmebutat.

Allt sammantaget var en detaljerad analys tillgänglig för 14 av de kliniska prövningar som sponsrats av innehavaren av godkännandet för försäljning och ett antal osäkerheter kvarstår angående effekten av eventuell detektionsbias, en demaskeringseffekt, effekten av aktiviteten hos imikvimod på fynden i LP0041-63, retentionstiden i mänsklig hud samt en mekanism för en tumörfrämjande effekt av ingenol.

PRAC noterade att innehavaren av godkännandet för försäljning av Picato den 9 januari 2020 skickat in en begäran till Europeiska kommissionen om att återkalla detta godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännandet för försäljning angav att kommersiella skäl ligger till grund för denna begäran.

Med tanke på den växande oron för en eventuell risk för hudcancer i behandlingsområdet förknippat med Picato, inklusive de slutgiltiga resultaten av studie LP0041-63 och med anledning av nyligen publicerade resultat som ytterligare ger stöd för att effektiviteten för Picato inte kvarstår över tid, rekommenderar PRAC som en försiktighetsåtgärd att godkännandet för försäljning tillfälligt återkallas medan granskningen pågår.

Skäl till PRAC:s tillfälliga rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansuppgifter, i synnerhet vad gäller behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004 för Picato (ingenolmebutat) och med beaktande av de skäl som fastställts i artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.
- PRAC granskade den information från kliniska prövningar som för närvarande är tillgänglig för kommittén, rapporter efter godkännandet för försäljning och icke-kliniska studier om risken för hudcancer i behandlingsområdet hos patienter som behandlas med Picato (ingenolmebutat). PRAC noterade även att innehavaren av godkännandet för försäljning begär återkallande av godkännandet för försäljning.
- PRAC ansåg att evidensen om hudmaligniteter med ingenolmebutat i alla tillgängliga data, samt den statistiskt signifikanta obalansen i hudmaligniteter med ingenolmebutat jämfört med imikvimod som observerats i interimresultaten från prövning LP0041-63 och bekräftats i de slutliga studieresultaten, ger anledning till oro.
- PRAC beaktade den kvarstående osäkerheten avseende mekanismen för en tumörfrämjande effekt av ingenol.
- PRAC noterade att färskare studieresultat ger ytterligare stöd för att effekten av Picato inte kvarstår över tid.
- Med tanke på den växande oron över en allvarlig risk för hudcancer eventuellt förknippad med Picato ger PRAC därför en tillfällig rekommendation om att patienter inte ska behandlas med Picato medan granskningen pågår.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Picato (ingenolmebutat) inte är positivt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandet för försäljning av Picato tillfälligt återkallas.