

**Bilaga**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Ända sedan den första ansökan om godkännande för försäljning av Picato har det funnits farhågor för att det kan framkalla hudcancer. År 2017 uppdaterades produktinformationen (produktresumé, märkning och bipacksedel) för Picato för att återspegla en ökad förekomst av hudcancer (keratoakantom) med ingenolmebutat 0,06 procent jämfört med placebo.

Dessutom observerades en obalans i tumörincidensen i behandlingsområdet i flera studier för ett antal hudcancertyper, bland annat basalcellscancer (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 kan vara cancerfrämjande hos vissa patienter förelades dock en randomiserad kontrollerad prövning och en icke-interventionell säkerhetsstudie för att fastställa denna risk och försäkra sig om 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 över den potentiella risken för ny hudcancer i behandlingsområdet och svårigheten att ta fram lämpliga data för att åtgärda osäkerheten kring denna risk, ansåg kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) att en granskning bör genomföras av alla tillgängliga data, inräknat från pågående studier, och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för Picato vid den godkända indikationen.

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.

### 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. Aktinisk keratos som inte behandlas kan utvecklas till hudmaligniteter. Picato 150 mikrogram/gram gel används i ansiktet och hårbotten medan Picato 500 mikrogram/gram gel används på bålen och extremiteterna. Ända sedan den första ansökan om godkännande för försäljning har det dock funnits farhågor för att Picato kan framkalla hudcancer. Vid tiden för det första godkännandet för försäljning förelades därför innehavaren av godkännandet för försäljning 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 statistiskt signifikanta obalansen i förekomsten av hudmaligniteter, i synnerhet skivepitelcancer, 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 med en inneboende effekt hos imikvimod, kan en alternativ möjlighet vara att Picato misslyckas med att förhindra maligniteter, antingen för att medlet främjar hudmaligniteter eller inte

leder till det avsedda målet att förhindra utvecklingen av hudmaligniteter, trots sin måttliga verkan på aktinisk keratos. Dessutom är inte imikvimod avsett för behandling av skivepitelcancer, där dess effekt ännu inte har påvisats. Även om en obalans också sågs mellan diklofenak och imikvimod i LEIDA-prövningen (Gollnick, 2019), var obalansen mer begränsad. Vidare är inte tiden till debut 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. I ingenolmebutatarmen av prövning LP0041-63 förekom hudmaligniteter hos manliga patienter som var cirka 70 år gamla, där de flesta var av Fitzpatrick hudtyp II. Inga patienter var immunsupprimerade.

Det fanns en statistiskt signifikant obalans i förekomsten av hudcancer mellan ingenoldisoxat och vehikel i en poolad analys av 14-månadersprövningar, med en riskskillnad på 4,9 procent (95-procentigt KI: 2,5 procent, 7,3 procent). Detta gällde basalcellscancer, Bowens sjukdom och skivepitelcancer. Ingenoldisoxat, som till sin struktur är nära besläktat med ingenolmebutat, anses ha en liknande biologisk aktivitet som ingenolmebutat, och dess säkerhetsprofil anses vara relevant för fastställandet av Picatos säkerhetsprofil. 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 uppföljande vehikelkontrollerade kliniska prövningar under åtta veckor med ingenolmebutat i 25 cm<sup>2</sup> stora behandlingsområden fann man ingen signifikant skillnad i förekomsten av hudcancer. Vid beaktande av ett större behandlingsområde finns dock en statistiskt signifikant skillnad i en poolad analys av tre kliniska prövningar, som orsakades av utvecklingen av keratoakantom hos svårt solskadade patienter i prövning LP0105-1020. I långsiktiga vehikelkontrollerade kliniska prövningar observerades ingen signifikant skillnad i förekomsten av hudmaligniteter, oavsett uppföljningstidens längd och behandlingsområdets yta. Hudcancerfall är visserligen fortfarande relativt sällsynta händelser som kan vara svåra att observera i detta sammanhang, men utläkningen av lesioner av aktinisk keratos, som är kända för att vara förstadium till hudcancer, med ingenolmebutat, bör förväntas minska förekomsten av hudcancer jämfört med i vehikelarmen. Samtidigt som ovannämnda detektionsbias inte kan uteslutas, kan frånvaron av en sådan effekt även tyda på att ingenolmebutat behandlar vissa precancerösa lesioner av aktinisk keratos, men även främjar vissa hudtumörer.

Man hävdade även att den observerade obalansen i hudtumörer kan vara kopplad till redan befintliga skivepitellesioner som demaskerats efter att den aktiniska keratosen effektivt rensats med ingenolmebutat. Om denna mekanism förutsätts finnas skulle dock ett ökat antal fall av skivepitelcancer ses i ingenolmebutatgrupperna jämfört med vehikelgrupperna kort tid efter behandlingen, vilket inte var fallet. Dessutom sågs ingen "demaskeringseffekt" med andra, effektivare, behandlingar av aktinisk keratos. Trots de inneboende begränsningarna i kombinationen av resultat från studier med olika metodik sågs dessutom en ökning av hudmaligniteter i behandlingsområdet efter fyra månader i de grupper som fick ingenolmebutat eller ingenoldisoxat jämfört med vehikel- eller jämförelseläkemedelsgrupperna. PRAC ansåg därför att en eventuell demaskeringseffekt inte kan förklara obalansen i förekomsten av hudcancer.

Övervakning efter godkännande för försäljning har lett till stadigt fortsatta rapporter 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 patientexponering inte beräknades med tanke på de 2,8 miljoner behandlingsskurer som uppskattas ha tillförts, verkar den inte överstiga den kända bakgrundsfrekvensen för dessa tillstånd. Data från fall efter godkännande för försäljning är dock svårtolkade på grund av protopatisk bias. Det är dessutom mindre troligt att händelser skulle

rapporteras i samband med en behandling som gavs flera månader tidigare. Den mest tillförlitliga informationen härrör därför från randomiserade kontrollerade prövningar.

Totalt sett kunde inga riskfaktorer fastställas från de tillgängliga uppgifterna som skulle möjliggöra en indelning av patienter i en låg- eller högriskkategori för hudcancer som är specifik efter användningen av ingenolmebutat.

Baserat på ingenolmebutats kemiska struktur kan det inte uteslutas att den kan ha pro-tumorigena egenskaper. Ingen tydlig mekanism för en tumörfrämjande effekt av ingenolmebutat kan för närvarande identifieras, men proteinkinase C (PKC)/nedreglering av PKC-uttryck kan inte uteslutas.

I detta sammanhang kan det även noteras att en nyligen publicerad studie ger ytterligare belegg för Picatos effekt vid 3 månader (67,3-procentig clearance) och vid 12 månader (42,9-procentig 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 fluorouracil). 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 kryoterapi, skrapning eller excisionskirurgi kan vara andra effektiva alternativ till ingenolmebutat vid isolerade lesioner.

PRAC noterade att viss osäkerhet kvarstår vad gäller den möjliga effekten av detektionsbias, av demaskering av skivepitelcancer, av imikvimods aktivitet på fynden av LP0041-63, vad gäller tiden för kvarhållning i mänsklig hud och mekanismen för ingenols tumörfrämjande effekt. Men såsom tidigare förklarats skulle ingen av dessa möjliga effekter vara tillräcklig för att förklara den observerade obalansen i hudtumörer.

PRAC granskade även eventuella åtgärder som skulle göra det möjligt att minimera risken till en godtagbar nivå. Baserat på de tillgängliga uppgifterna kunde PRAC dock inte identifiera några sådana åtgärder eller en patientpopulation där nytta-riskförhållandet skulle vara gynnsammare.

Med tanke på de allvarliga farhågorna för en risk för hudcancer i behandlingsområdet som förknippas med Picato, inräknat de slutgiltiga resultaten av studie LP0041-63, det faktumet att ingen lämplig åtgärd för riskminimering kunde identifieras och med hänsyn tagen till den aktuella publiceringen av resultat som ger ytterligare stöd för att Picatos effekt inte upprätthålls över tid, fann PRAC att Picatos nytta-riskförhållande är ogynnsamt vid dess godkända indikation.

PRAC noterade de svårigheter som arbetsgruppen för vetenskaplig rådgivning uttryckte vid granskningen av ett randomiserat kontrollerat prövningsprotokoll som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning i syfte att närmare utforska risken för hudmalignitet och omvärdera om detta skulle vara genomförbart med tanke på den avsevärda urvalsstorlek som skulle erfordras. På grund av utformningens inneboende begränsningar fann PRAC att icke-randomiserade studier inte skulle ge meningsfulla data om de aktuella farhågorna.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, till följd av säkerhetsdata för Picato (ingenolmebutat).
- PRAC granskade all tillgänglig information, från kliniska prövningar, rapporter efter godkännandet för försäljning och icke-kliniska studier, om risken för hudcancer i behandlingsområdet hos patienter som behandlas med Picato (ingenolmebutat).

- PRAC fann att beläggen för en risk för hudmaligniteter vid långvarig användning av ingenolmebutat från alla tillgängliga uppgifter, bland annat den statistiskt signifikanta obalansen i hudmaligniteter med ingenolmebutat jämfört med imikvimod som bekräftades i de slutgiltiga studieresultaten från prövning LP0041-63, ingav stor oro för säkerheten.
- PRAC noterade även studieresultat som gav stöd åt den minskande effekten av Picato över tid som tidigare observerats.
- PRAC kunde inte identifiera några åtgärder som skulle minimera risken för hudcancer i behandlingsområdet till en godtagbar nivå.
- PRAC kunde inte identifiera någon undergrupp av patienter där nyttan av behandling med Picato skulle vara större än riskerna.

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

PRAC noterade kommissionens beslut C(2020)856 (final) av den 11 februari 2020 om återkallande av godkännandet för försäljning av Picato på begäran av innehavaren av godkännande för försäljning. Med tanke på att det beskrivna godkännandet för försäljning har återkallats, rekommenderas ingen regleringsåtgärd för godkännandet för försäljning.

#### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

#### **Övergripande slutsats**

I enlighet med ovan anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Picato inte är gynnsamt.

Mot bakgrund av kommissionens beslut C(2020)856 (final) av den 11 februari 2020 om återkallande av godkännandet för försäljning av Picato på begäran av innehavaren av godkännande för försäljning, rekommenderas ingen regleringsåtgärd för godkännandet för försäljning.