

**Annexe**  
**Conclusions scientifiques**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Conclusions scientifiques

Depuis que Picato a été évalué dans le cadre de l'examen initial de la demande d'autorisation de mise sur le marché, certaines préoccupations ont été soulevées quant au risque qu'il induise des tumeurs cutanées. En 2017, les informations relatives à Picato ont été mises à jour pour refléter un excès de tumeurs cutanées (de kératoacanthomes [KA]) par le mébutate d'ingénol à 0,06 % par rapport au placebo.

En outre, un déséquilibre de l'incidence des tumeurs dans la zone de traitement a été noté dans plusieurs études pour un certain nombre de types de tumeurs cutanées, notamment le carcinome basocellulaire (CBC), la maladie de Bowen et le carcinome épidermoïde (CE) entre le mébutate d'ingénol ou un ester apparenté, le disoxate d'ingénol, et les groupes témoins ou placebo. Plusieurs explications ont été proposées pour ce déséquilibre et aucune conclusion définitive n'a pu être tirée. Cependant, compte tenu de la possibilité raisonnable que les esters d'ingénol puissent favoriser la formation de tumeurs chez certains patients, un essai contrôlé randomisé (ECR) et une étude non interventionnelle de sécurité ont été imposés pour caractériser ce risque et garantir l'innocuité. Des inquiétudes ont alors été exprimées quant à la conduite et à la finalisation de cet ECR dans un délai raisonnable.

Compte tenu des préoccupations susmentionnées concernant le risque potentiel de nouvelle tumeur cutanée dans la zone de traitement, et de la difficulté de générer des données appropriées pour répondre à l'incertitude concernant ce risque, le PRAC a estimé qu'il fallait procéder à une réévaluation de l'ensemble des données disponibles, y compris celles provenant des études en cours, et de leur impact sur le rapport bénéfice/risque de Picato dans l'indication autorisée.

Le 3 septembre 2019, la Commission européenne a donc lancé, en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Picato (mébutate d'ingénol) et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché (AMM) concernées.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Picato (mébutate d'ingénol) a été autorisé dans l'UE selon la procédure centralisée en novembre 2012 pour le traitement cutané des kératoses actiniques (KA) non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes. En l'absence de traitement, les KA sont susceptibles d'évoluer en tumeurs malignes cutanées. Le gel Picato 150 microgrammes/gramme est utilisé sur le visage et le cuir chevelu tandis que le gel Picato 500 microgrammes/gramme est utilisé sur le tronc et les extrémités. Cependant, depuis qu'il a été évalué dans le cadre de l'examen initial de la demande d'autorisation de mise sur le marché, certaines préoccupations ont été soulevées quant au risque que Picato induise des tumeurs cutanées. Lors de la demande initiale de mise sur le marché, la conduite d'une étude a alors été imposée pour évaluer le risque à long terme de CE en comparaison avec l'imiquimod (LP0041-63).

Le PRAC a examiné les données finales de sécurité de cette étude ainsi qu'un examen cumulatif de tous les cas de tumeurs cutanées dans les essais cliniques avec le mébutate d'ingénol, ainsi que les données sur les tumeurs cutanées provenant d'essais cliniques randomisés avec le disoxate d'ingénol et des rapports de sécurité après mise sur le marché. Le PRAC a également examiné les données non cliniques concernant les mécanismes par lesquels Picato pourrait entraîner une accélération rapide de la croissance ou une augmentation de l'incidence des tumeurs. En outre, les données d'efficacité d'une étude récemment publiée ont été prises en compte dans le contexte de l'efficacité connue de Picato (Jansen, 2019).

Le déséquilibre statistiquement significatif d'apparition de tumeurs malignes cutanées, notamment de carcinomes épidermoïdes (CE), entre le mébutate d'ingénol et le contrôle actif (l'imiquimod), observée lors des résultats intermédiaires de l'étude LP0041-63, est confirmé par les résultats finaux (21 cancers contre 6), ce qui est très préoccupant. Alors que le titulaire de l'AMM suggère que cela pourrait s'expliquer par une efficacité intrinsèque de l'imiquimod, une autre possibilité est que le Picato ne parvienne pas à empêcher les affectations malignes, soit parce qu'il favorise les tumeurs malignes cutanées, soit parce qu'il ne permet pas d'atteindre l'objectif attendu de prévention du développement de tumeurs malignes cutanées en dépit de son action modérée sur la kératose actinique. Par ailleurs, l'imiquimod n'est pas indiqué dans le traitement du CE, pour lequel son efficacité reste à démontrer. Bien qu'un déséquilibre ait également été observé entre le diclofénac et l'imiquimod dans l'étude LEIDA (Gollnick, 2019), le déséquilibre a été plus limité et le délai d'apparition moins suggestif, car la différence entre les deux groupes est apparue à un stade ultérieur. En outre, les deux études ne pouvaient pas être directement comparées. Dans le groupe du mébutate d'ingénol de l'étude LP0041-63, des tumeurs malignes cutanées sont apparues chez des patients de sexe masculin avoisinant les 70 ans, présentant majoritairement une peau de type II selon la classification de Fitzpatrick. Aucun patient n'était immunodéprimé.

Il y avait un déséquilibre statistiquement significatif dans l'apparition des tumeurs cutanées entre le disoxate d'ingénol et le véhicule dans une méta-analyse de quatre études à 14 mois, avec une différence de risque de 4,9 % (IC à 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Cela était dû à l'apparition de CBC, de la maladie de Bowen et de CE. Le disoxate d'ingénol, dont la structure est très proche de celle du mébutate d'ingénol, est perçu comme ayant une activité biologique similaire à celle du mébutate d'ingénol, et son profil d'innocuité est considéré comme pertinent pour caractériser celui de Picato. Le titulaire de l'AMM a émis l'hypothèse que les résultats pourraient être faussés par une tendance à la biopsie des lésions qui réapparaissent chez les sujets traités par disoxate d'ingénol, car ces lésions sont perçues comme «résistantes au traitement», ce qui provoque régulièrement une biopsie. Cette hypothèse ne peut être exclue, mais la stimulation de la croissance tumorale par le disoxate d'ingénol pourrait également expliquer le déséquilibre observé.

Lors d'essais cliniques de suivi du mébutate d'ingénol contrôlés par véhicule à 8 semaines sur des zones de traitement de 25 cm<sup>2</sup>, il n'y avait pas de différence significative dans l'apparition de tumeurs cutanées. Cependant, lorsque l'on considère une zone de traitement plus large, une méta-analyse de trois essais cliniques, basés sur le développement de KA chez des patients gravement affectés par le soleil et inclus dans l'essai LP0105-1020, montre une différence statistiquement significative. Dans des essais cliniques à long terme contrôlés par véhicule, aucune différence significative dans l'apparition de tumeurs malignes cutanées n'a été observée, quelle que soit la durée du suivi ou la surface de la zone de traitement. Reconnaissant que les cancers de la peau restent des événements relativement rares qui pourraient être difficilement observés dans ce contexte, l'élimination de lésions de kératoses actiniques (KA), connues pour être précancéreuses, par le mébutate d'ingénol devrait réduire l'occurrence des cancers de la peau par rapport au groupe véhicule. Si le biais de détection décrit plus haut ne peut être exclu, l'absence d'un tel effet pourrait également suggérer que le mébutate d'ingénol traite certaines lésions précancéreuses de KA, mais favorise également certaines tumeurs cutanées.

On suppose également que le déséquilibre observé dans les tumeurs cutanées pourrait être associé à des lésions de CE préexistantes décelées une fois la KA efficacement éliminée grâce au mébutate d'ingénol. Cependant, si ce mécanisme devait être envisagé, un nombre croissant de CE serait observé dans les groupes du mébutate d'ingénol par rapport aux groupes véhicule peu de temps après le traitement, ce qui n'a pas été le cas. Par ailleurs, aucun effet de «démasquage» n'a été observé avec d'autres traitements, plus efficaces, contre la KA. Enfin, malgré les limites inhérentes à la combinaison des résultats d'études employant des méthodologies différentes, une augmentation des tumeurs malignes cutanées dans la zone de traitement a été observée après 4 mois dans les groupes du

mébutate d'ingénol ou du disoxate d'ingénol par comparaison avec les groupes véhicule ou comparateur. En conséquence, le PRAC a estimé qu'aucun effet de démasquage n'expliquerait le déséquilibre dans l'apparition des tumeurs cutanées.

Les rapports de sécurité après mise sur le marché ont constamment révélé un nombre croissant de cancers de la peau, en particulier de CE. Au total, 84 cancers de la peau ont été signalés. La majorité des tumeurs malignes cutanées signalées ont été observées moins de 4 mois après le traitement par Picato, en particulier le CE. Bien que l'exposition des patients n'ait pas été estimée, compte tenu des 2,8 millions de traitements qui auraient été administrés, cela ne semble pas supérieur aux taux normaux connus de ces affections. Toutefois, certaines données issues de cas survenus après la mise sur le marché sont difficiles à interpréter en raison du biais protopathique. De plus, il est moins probable que des événements soient rapportés en association avec un traitement administré plusieurs mois plus tôt. En conséquence, les informations les plus fiables proviennent des essais contrôlés randomisés.

Dans l'ensemble, les données disponibles n'ont permis d'identifier aucun facteur de risque qui permettrait de distinguer les patients selon qu'ils présentent un risque faible ou élevé de tumeurs cutanées spécifiques après la prise de mébutate d'ingénol.

Compte tenu de la structure chimique du mébutate d'ingénol, on ne saurait exclure qu'il est susceptible d'avoir des propriétés tumorigènes. Bien qu'aucun mécanisme clair n'ait pu être identifié à l'heure actuelle pour expliquer l'effet tumoral du mébutate d'ingénol, l'expression de la protéine kinase C (PKC) ou de sa régulation négative n'a pu être exclue.

Dans ce contexte, il convient également de noter qu'une étude récemment publiée fournit des éléments supplémentaires sur le niveau d'efficacité de Picato à 3 mois (67,3 % d'élimination) et à 12 mois (42,9 % d'élimination). Un taux de récurrence élevé est observé. Le PRAC a noté que, dans cette étude, l'efficacité de Picato est inférieure à celle de 3 traitements alternatifs [thérapie photodynamique (MAL-PDT), l'imiquimod et le fluorouracil]. Les auteurs ont noté qu'aucun événement toxique inattendu n'a été signalé. Bien qu'il soit reconnu que l'étude n'avait probablement pas la puissance nécessaire pour évaluer les affections malignes, sur la base des incidences rapportées dans les essais cliniques dans lesquels des affections malignes ont été observées avec l'ingénol, des cas de malignité auraient pu être attendus. Outre la thérapie photodynamique, l'imiquimod, le fluorouracil et le diclofénac, le PRAC a noté qu'en cas de lésions isolées, la cryothérapie, le curetage et/ou la chirurgie d'excision constituent des options alternatives efficaces au mébutate d'ingénol.

Le PRAC a observé la subsistance d'une part de doute concernant l'effet éventuel du biais de détection, du démasquage du CE, de l'activité de l'imiquimod sur les résultats de l'étude LP0041-63, concernant le temps de rétention dans la peau humaine et le mécanisme de stimulation tumorale de l'ingénol. Néanmoins, comme expliqué plus haut, aucun de ces effets éventuels ne suffirait à expliquer le déséquilibre observé dans les tumeurs cutanées.

Le PRAC a également examiné si certaines mesures permettraient de minimiser le risque à un niveau acceptable. Or, d'après les données disponibles, le PRAC n'a pu identifier aucune mesure de telle nature ni aucune population de patients chez laquelle le rapport bénéfice/risque serait plus favorable.

Considérant les sérieuses préoccupations concernant un risque éventuel de tumeur cutanée dans la zone traitée associée à Picato, notamment les résultats finaux de l'étude LP0041-63, le fait qu'aucune mesure appropriée de minimisation du risque n'a été identifiée et notant la publication récente de résultats confirmant que l'efficacité de Picato n'est pas maintenue dans le temps, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque de Picato n'est pas favorable dans son indication autorisée.

Le PRAC a pris en considération les problèmes formulés par le groupe de travail «conseils scientifiques» au moment d'examiner un protocole d'essai contrôlé randomisé, proposé par le titulaire

de l'AMM, pour explorer plus en détail le risque de tumeurs malignes cutanées et de s'interroger sur sa faisabilité compte tenu de la taille conséquente de l'échantillon qui serait alors nécessaire. Le PRAC a considéré qu'en raison des limites inhérentes à leur conception, les études non randomisées ne généreraient pas de données significatives quant aux préoccupations en jeu.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour Picato (mébutate d'ingénol).
- Le PRAC a examiné toutes les informations disponibles, provenant d'essais cliniques, de rapports de sécurité après mise sur le marché et d'études non cliniques, sur les risques de tumeurs cutanées dans la zone de traitement chez les patients traités par Picato (mébutate d'ingénol).
- Le PRAC a estimé que les preuves du risque de tumeurs malignes cutanées associées au mébutate d'ingénol, tirées de toutes les données disponibles, y compris le déséquilibre statistiquement significatif des tumeurs malignes cutanées avec le mébutate d'ingénol par rapport à l'imiquimod confirmé dans les résultats finaux de l'étude LP0041-63, ont donné lieu à de sérieuses préoccupations sur la sécurité.
- Le PRAC a également pris note des résultats de l'étude étayant une baisse préalablement observée de l'efficacité de Picato au fil du temps.
- Le PRAC n'a pas pu identifier de mesures permettant de minimiser le risque de tumeurs cutanées dans la zone de traitement à un niveau acceptable.
- Le PRAC n'a pu identifier aucun sous-groupe de patients au sein duquel le bénéfice du traitement par Picato l'emporterait sur ses risques.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Picato (mébutate d'ingénol) n'est pas favorable.

Le PRAC a pris note de la décision C(2020)856 (final) de la Commission du 11 février 2020 retirant l'autorisation de mise sur le marché de Picato à la demande du titulaire de l'AMM. Ladite autorisation de mise sur le marché ayant été retirée, aucune mesure réglementaire sur cette dernière n'est recommandée.

### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

### **Conclusion générale**

Le CHMP, en conséquence, considère que le rapport bénéfice/risque de Picato n'est pas favorable.

Compte tenu de la décision C(2020)856 (final) de la Commission du 11 février 2020 retirant l'autorisation de mise sur le marché de Picato à la demande du titulaire de l'AMM, aucune mesure réglementaire concernant ladite autorisation de mise sur le marché n'est recommandée.