

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzati

**Anness**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

Minn mindu saret l-evalwazzjoni inizjali tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Picato, kien hemm tħassib li dan jista' jwassal għal tumuri tal-ġilda. FI-2017, l-informazzjoni dwar il-prodott ta' Picato giet aġġornata biex tirrifletti eċċess ta' tumuri tal-ġilda (keratoakantoma (KA)) b'ingenol mebutate 0.06 % meta mqabbel mal-plaċebo.

Barra minn hekk, ġie nnotat li kien hemm żbilanċ fl-inċidenza ta' tumuri fiż-żona tat-trattament f'diversi studji għal għadd ta' tipi ta' tumur tal-ġilda inkluż il-karċinoma taċ-ċellola bażali (BCC), il-marda ta' Bowen u l-karċinoma taċ-ċellola skwamuża (SCC) bejn l-ingenol mebutate jew l-ester relatat tiegħu ingenol disoxate u l-fergħat tal-komparatur jew tal-plaċebo. Għal dawn l-iżbilanċi ġew proposti diversi spjegazzjonijiet u ma setgħet tinstilet l-ebda konkluzjoni definittiva. Madankollu, fid-dawl tal-possibbiltà raġonevoli li l-esteri ta' ingenol jistgħu jippromwovu t-tumuri f'xi pazjenti, ġew imposti prova kkontrollata randomizzata (RCT) u studju ta' sigurtà mhux ta' intervent sabiex jikkarakterizzaw dan ir-riskju u jipprovdu serħan il-moħħ dwar is-sigurtà fit-tul. Imbagħad tqajjem tħassib fir-rigward tal-kondotta u l-finalizzazzjoni ta' tali RCT fi żmien raġonevoli.

Fid-dawl tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar ir-riskju potenzjali ta' tumur għdid tal-ġilda fiż-żona tat-trattament, u d-diffikultà li tiġi ġġenerata *data* xierqa biex tiġi indirizzata l-inċertezza dwar dan ir-riskju, il-PRAC ikkunsidra li għandu jsir rieżami tad-*data* kollha disponibbli inkluż minn studji li għadhom għaddejnin u l-impatt tagħha fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato fl-indikazzjoni awtorizzata.

Għalhekk fit-3 ta' Settembru 2019, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-*data* dwar il-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC jevalwa l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato (ingenol mebutate) u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet rilevanti għat-tqegħid fis-suq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

### Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Picato (ingenol mebutate) ġie awtorizzat fl-UE taħt il-proċedura ċentralizzata f'Novembru 2012 għat-trattament tal-ġilda ta' keratozi aktinika mhux iperkeratotika u mhux ipertrofika (AK) fl-adulti. AK li mhix trattata tista' twassal għal patoloġiji malinni tal-ġilda. Il-ġell Picato 150 mikrogramma/gramma jintuża fuq il-wiċċ u l-qorriegħa fil-waqt li l-ġell Picato 500 mikrogramma/gramma jintuża fuq il-parti tan-nofs tal-ġisem u l-estremiġiet. Madankollu, minn mindu saret l-evalwazzjoni inizjali tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, kien hemm tħassib li Picato jista' jikkaguna tumuri tal-ġilda. Meta saret l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali ġie għalhekk impost it-twetliq ta' prova fuq l-MA biex jiġi investigat ir-riskju fit-tul ta' SCC meta mqabbel ma' imiquimod (LP0041-63).

Il-PRAC ikkunsidra d-*data* finali dwar is-sigurtà ta' dan l-istudju kif ukoll rieżami kumulattiv tal-każijiet kollha ta' tumuri tal-ġilda fi provi kliniċi b'ingenol mebutate u *data* dwar tumuri tal-ġilda minn provi kliniċi randomizzati b'ingenol disoxate u minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-PRAC ikkunsidra wkoll *data* mhux klinika dwar mekkaniżmi li permezz tagħhom Picato jista' jwassal għal tkabbir aċċelerat b'mod mgħaġġel jew għal żieda fl-inċidenza ta' tumuri. Barra minn hekk, giet ikkunsidrata *data* dwar l-effikaċja minn prova li giet ippubblikata dan l-aħħar fil-kuntest tal-effikaċja magħrufa ta' Picato (Jansen, 2019).

L-iżbilanċ statistiku sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumur malinn tal-ġilda, speċjalment karċinoma taċ-ċellola skwamuża (SCC), bejn ingenol mebutate u l-kontroll attiv (imiquimod) li ġie osservat fir-riżultati interim tal-prova LP0041-63, huwa kkonfermat fir-riżultati finali (21 kanċer kontra 6), li huwa ta' tħassib kbir. Fil-waqt li l-MAH jissuġġerixxi li dan jista' jiġi spjegat permezz tal-effikaċja intrinsika ta'

imiquimod, possibbiltà alternattiva hija li Picato jonqos milli jipprevjeni t-tumuri malinni, jew għax jippromwovi t-tumuri malinni tal-ġilda, jew minhabba li minkejja l-azzjoni moderata tiegħu fuq il-keratoži aktinika dan ma jwassalx għall-għan mistenni li jipprevjeni l-iżvilupp ta' tumuri malinni tal-ġilda. Barra minn hekk, jidher li imiquimod mhux indikat għat-trattament ta' SCC, li fih għad trid tiġi pprovata l-effikaċja tiegħu. Filwaqt li ġie osservat ukoll żbilanc bejn diclofenac u imiquimod fil-prova LEIDA (Gollnick, 2019), l-iżbilanc kien iktar limitat u l-ħin għall-bidu huwa inqas sugġestiv peress li d-differenza bejn iż-żewġ fergħat dehret iktar 'il quddiem. Barra minn hekk, iż-żewġ provi ma jistgħux jitqabblu direttament. Fil-fergħa ta' ingenol mebutate tal-prova LP0041-63, tumuri malinni fil-ġilda seħħew f'pazjenti rġiel ta' madwar 70 sena, l-aktar bil-ġilda Fitzpatrick tat-tip II. L-ebda pazjent ma kellu status immunokompromess.

Kien hemm żbilanc statistiku sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumuri tal-ġilda bejn ingenol disoxate u veikolu f'analizi miġbura ta' erba' provi ta' 14-il xahar, b'differenza fir-riskju ta' 4.9 % (95 % CI: 2.5 %, 7.3 %). Dan huwa xprunat mill-BCC, il-marda ta' Bowen, u minn SCC. Ingenol disoxate, strutturalment relatat mill-qrib ma' ingenol mebutate, huwa kkunsidrat li għandu attivita' bijoloġika simili għal dik ta' ingenol mebutate, u l-profil ta' sigurtà tiegħu huwa kkunsidrat bħala rilevanti biex jikkarakterizza dik ta' Picato. L-MAH issuġġerixxa li r-riżultati jistgħu jiġu mitfixkla minn tendenza għal leżjonijiet tal-bijopsija li jergħu jseħħu fl-individwi ttrattati b'ingenol disoxate, peress li dawn il-leżjonijiet jitqiesu bħala "reżistenti għat-trattament", li b'mod regolari, tevoka l-bijopsija. Din l-ipoteżi ma tistax tiġi eskluża, madankollu l-istimulazzjoni ta' tkabbir ta' tumur minn ingenol disoxate tista' tkun ukoll spjegazzjoni għall-iżbilanc osservat.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-veikolu ta' segwitu ta' 8 ġimgħat b'ingenol mebutate f'żoni ta' trattament ta' 25 cm<sup>2</sup>, ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumuri tal-ġilda. Madankollu, meta titqies zona ta' trattament akbar, hemm differenza statistika sinifikanti f'analizi miġbura ta' tliet provi kliniċi xprunati mill-iżvilupp ta' KA f'pazjenti bi ħsara severa mix-xemx li deher fil-prova LP0105-1020. Fi provi kliniċi kkontrollati bil-veikolu ta' perjodu ta' żmien twil, ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumur malinn tal-ġilda, irrispettivament minn kemm dam is-segwitu jew il-wiċċ taż-żona ta' trattament. Filwaqt li jiġi rikonoxxut li l-kanċers tal-ġilda jibqgħu avvenimenti relattivament rari li jistgħu jkunu diffiċli li jiġu osservati f'dan il-kuntest, it-tneħħija ta' leżjonijiet ta' AK magħrufa li huma fi stadju ta' qabel il-kanċer minn ingenol mebutate tkun mistennija li tnaqqas l-okkorrenza tal-kanċers tal-ġilda meta mqabbel mal-fergħa tal-veikolu. Filwaqt li l-preġudizzju tal-identifikazzjoni deskritt hawn fuq ma jistax jiġi eskluż, in-nuqqas ta' tali effett jista' wkoll jissuġġerixxi li ingenol mebutate jittratta xi leżjonijiet AK prekanċerużi, iżda jippromwovi wkoll xi tumuri tal-ġilda.

Kien ukoll issuġġerit li l-iżbilanc osservat fit-tumuri tal-ġilda jista' jkun marbut mal-leżjonijiet ta' SCC li jkunu jeżistu qabel ma jinstabu ladarba l-AK ikun ikklierjat b'mod effettiv b'ingenol mebutate. Madankollu, jekk wieħed jassumi dan il-mekkanizmu, numru akbar ta' SCCs għandu jiġi osservat fil-gruppi ta' ingenol mebutate imqabbla mal-gruppi ta' veikoli ftit wara t-trattament, li ma kienx il-każ. Barra minn hekk, ma ġie osservat l-ebda effett ta' "sejba" bi trattamenti AK oħrajn li huma aktar effettivi. Fl-aħħar nett, minkejja l-limitazzjonijiet inerenti ta' kombinament ta' riżultati minn studji b'metodoloġiji differenti, ġiet osservata zieda ta' tumuri malinni tal-ġilda fiż-żona tat-trattament wara 4 xhur fil-gruppi ta' ingenol mebutate jew gruppi ta' ingenol disoxate meta mqabbla ma' gruppi ta' veikoli jew ta' referenza. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li kwalunkwe effett ta' sejba ma jispjegax l-iżbilanc fl-okkorrenza ta' tumuri tal-ġilda.

Is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq irrapportat b'mod konsistenti numru dejjem jizdied ta' kanċer tal-ġilda, speċjalment SCC. B'mod kumulattiv, ġew irrapportati 84 kanċer tal-ġilda. Il-maġġoranza tat-tumuri malinni tal-ġilda rrappurtati ġew osservati inqas minn 4 xhur wara t-trattament b'Picato, speċjalment għal SCC. Filwaqt li l-esponiment tal-pazjent ma ġiex stmat, meta titqies l-istima ta' 2.8 miljun kors ta' trattament mogħti, dan ma jidherx li huwa superjuri għar-rati ta' sfond magħrufa għal dawn il-kondizzjonijiet. Madankollu, huwa diffiċli li tiġi interpretata *data* minn każijiet ta' wara t-

tqegħid fis-suq minħabba preġudizzju protopatiku. Barra minn hekk, huwa inqas probabbli li avvenimenti jiġu rrapportati b'assoċjazzjoni ma' kura li ngħatat diversi xhur qabel. Għalhekk, l-informazzjoni l-aktar affidabbli ġejja minn provi kkontrollati randomizzati.

B'mod ġenerali, l-ebda fattur ta' riskju ma seta' jiġi identifikati mid-*data* disponibbli li jippermetti li ssir distinzjoni ta' pazjenti f'kategorija ta' riskju baxx jew għoli għal tumuri tal-ġilda speċifiċi wara l-użu ta' ingenol mebutate.

Abbażi tal-istruttura kimika ta' ingenol mebutate, ma jistax jiġi eskluż li jista' jkollha proprjetajiet pro-tumurogeniċi. Filwaqt li ma jista' jiġi identifikat l-ebda mekkaniżmu ċar attwalment għal effett ta' ingenol mebutate li jipromwovi tumur, il-proteina kinażi C (PKC)/in-nuqqas fir-rispons tal-espressjoni PKC ma jistax jiġi eskluż.

F'dan il-kuntest, huwa nnotat ukoll li studju ppubblikat reċentement jipprovdi aktar evidenza dwar il-livell tal-effikaċja ta' Picato wara 3 xhur (tneħħija ta' 67.3 %) u wara 12-il xhur (tneħħija ta' 42.9 %). Hija osservata rata għolja ta' rikorrenza. Il-PRAC innota li f'dan l-istudju l-effikaċja ta' Picato hija inqas minn dik ta' 3 trattamenti alternattivi (terapija fotodinamika (MAL-PDT), imiquimod u fluorouracil). L-awturi nnotaw li ma ġie rrapportat l-ebda avveniment tossiku mhux mistenni. Filwaqt li huwa rikonoxxut li l-istudju x'aktarx ma kienx dirett lejn l-evalwazzjoni ta' tumuri malinni, abbażi tal-inċidenzi rrapportati fil-provi kliniċi li fihom ġew osservati t-tumuri malinni b'ingenol, setgħu kienu mistennija każijiet ta' tumuri malinni. Minbarra t-terapija fotodinamika, imiquimod, fluorouracil u diclofenac, il-PRAC innota li f'każ ta' leżjonijiet iżolati, il-krijoterapija, il-kurettagġ, il-kirurgija ta' tneħħija jikkostitwixxu għażliet alternattivi effettivi għal ingenol mebutate.

Il-PRAC innota li għad hemm xi incertezza rigward l-effett possibbli ta' preġudizzju għas-sejbien, tal-kxi ta' SCC, tal-attività ta' imiquimod dwar is-sejba tal-LP0041-63, rigward il-ħin ta' retenzjoni fil-ġilda tal-bniedem u l-mekkanizmu għal effett ta' ingenol li jipromwovi tumur. Madankollu, kif spjegat hawn fuq, l-ebda wieħed minn dawn l-effetti possibbli ma jkun biżżejjed biex jispjega l-iżbilanċ osservat fit-tumuri tal-ġilda.

Il-PRAC evalwa wkoll jekk il-miżuri jippermettux li r-riskju jiġi minimizzat għal livell aċċettabbli. Madankollu, abbażi tad-*data* disponibbli, il-PRAC ma setax jidentifika miżuri bħal dawn jew popolazzjoni ta' pazjenti li fiha l-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji jkun aktar favorevoli.

Meta jitqies it-tħassib serju rigward riskju ta' tumur tal-ġilda fiż-żona tat-trattament assoċjat ma' Picato, inklużi r-riżultati finali tal-istudju LP0041-63, li ma setgħu jiġu identifikati l-ebda miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju xierqa u filwaqt li ttieħdet nota tal-pubblikazzjoni reċenti tar-riżultati, li jkomplu jsostnu li l-effikaċja ta' Picato mhijiex sostnuta matul iż-żmien, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato mhux favorevoli fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu.

Il-PRAC innota l-isfidi espressi mill-grupp ta' ħidma ta' konsulenza xjentifika waqt ir-rieżami ta' protokoll ta' prova kkontrollat randomizzat propost mill-MAH biex ikompli jesplora r-riskju ta' tumur malinn tal-ġilda u jistaqsi jekk ikunx fattibbli minħabba d-daqs tal-kampjun kbir ħafna li jkun meħtieġ. Il-PRAC ikkunsidra li minħabba l-limitazzjonijiet inerenti għad-disinn, studji mhux randomizzati ma jipprovdux *data* sinifikanti dwar it-tħassib inkwistjoni.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-*data* ta' farmakovigilanza għal Picato (ingenol mebutate).
- Il-PRAC irrieżamina l-informazzjoni disponibbli kollha, minn provi kliniċi, rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq u studji mhux kliniċi, dwar ir-riskju ta' tumur tal-ġilda fiż-żona tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'Picato (ingenol mebutate).
- Il-PRAC ikkunsidra li l-evidenza dwar ir-riskju ta' tumuri malinni fil-ġilda b'ingenol mebutate mid-*data* kollha disponibbli, inkluż l-iżbilanċ statistikament sinifikanti fit-tumuri malinni tal-ġilda b'ingenol mebutate meta mqabbla ma' imiquimod, ikkonfermat fir-riżultati tal-istudju finali LP0041-63, qajmet tħassib serju dwar is-sigurtà.
- Il-PRAC innota wkoll riżultati ta' studju li jappoġġaw l-effikaċja li kienet qed tonqos, li kienet osservata qabel, ta' Picato matul iż-żmien.
- Il-PRAC ma setax jidentifika miżuri li jimminimizzaw ir-riskju ta' tumuri tal-ġilda fiż-żona tat-trattament għal livell aċċettabbli.
- Il-PRAC ma seta' jidentifika l-ebda sottogrupp ta' pazjenti li fihom il-benefiċċju mit-trattament b'Picato jkun akbar mir-riskji tiegħu.

Konsegwentament, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato (ingenol mebutate) mhuwiex favorevoli.

Il-PRAC innota d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni C(2020)856 (finali) tal-11 ta' Frar 2020 li tirtira l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' Picato fuq talba tal-MAH. Meta jitqies li l-imsemmija awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq giet irtirata, mhi rakkomandata l-ebda azzjoni regolatorja dwar l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

### **Konklużjoni ġenerali**

B'konsegwenza ta' dan, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato mhuwiex favorevoli.

Meta titqies id-Deċiżjoni tal-Kummissjoni C(2020)856 (finali) tal-11 ta' Frar 2020 li tirtira l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' Picato fuq talba tal-MAH, mhi rakkomandata l-ebda azzjoni regolatorja dwar l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.