

**Anexă**  
**Concluzii științifice**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Concluzii științifice

Încă de la evaluarea cererii inițiale de autorizare de punere pe piață a Picato au existat îngrijorări privind posibilitatea ca medicamentul să inducă tumori cutanate. În 2017, informațiile referitoare la medicamentul Picato au fost actualizate astfel încât să menționeze apariția unui număr excesiv de tumori cutanate [keratoacantom (KA)] asociate cu ingenolul mebutat 0,06 %, comparativ cu placebo.

Mai mult, pentru o serie de tipuri de tumori cutanate, printre care carcinom bazocelular (CBC), boala Bowen și carcinom cu celule scuamoase (CCS), în mai multe studii a fost observat un dezechilibru în privința incidenței tumorilor în zona de tratament între brațul de tratament cu ingenol mebutat sau cu esterul înrudit, ingenol disoxat, și brațele de tratament cu medicament comparator sau cu placebo. Au fost propuse mai multe explicații pentru acest dezechilibru, însă nu s-au putut formula concluzii certe. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea rezonabilă ca esterii de ingenol să favorizeze apariția tumorilor la unii pacienți, au fost solicitate un studiu controlat randomizat și un studiu de siguranță non-intervențional pentru a caracteriza acest risc și a oferi garanții cu privire la siguranță. În acest context, au fost exprimate îngrijorări cu privire la desfășurarea și finalizarea unui astfel de studiu controlat randomizat într-un termen rezonabil.

Având în vedere îngrijorarea menționată anterior cu privire la riscul potențial de apariție a unei noi tumori cutanate în zona de tratament și dificultatea de a genera date adecvate pentru a elimina incertitudinea cu privire la acest risc, PRAC a considerat că trebuie efectuată o reexaminare a tuturor datelor disponibile, inclusiv din studiile în desfășurare, și a impactului lor asupra raportului beneficiu-risc pentru Picato în indicația autorizată.

Prin urmare, la 3 septembrie 2019, CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Picato (ingenol mebutat) și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Picato (ingenol mebutat) a fost autorizat în UE prin procedură centralizată în noiembrie 2012 pentru tratamentul cutanat al keratozei actinice (KA) non-hipertrofice non-hiperkeratozice la adulți. KA netratată poate duce la tumori cutanate maligne. Picato 150 micrograme/gram gel se utilizează la nivelul feței și al scalpului, iar Picato 500 micrograme/gram gel se utilizează la nivelul trunchiului și al extremităților. Cu toate acestea, încă de la momentul evaluării cererii inițiale de autorizare de punere pe piață au existat îngrijorări privind posibilitatea ca Picato să inducă tumori cutanate. De aceea, la momentul autorizării inițiale de punere pe piață, în autorizație s-a solicitat realizarea unui studiu care să investigheze riscul pe termen lung de apariție a CCS, prin comparație cu imiquimod (LP0041-63).

PRAC a luat în considerare datele finale privind siguranța din acest studiu, precum și o analiză cumulativă a tuturor cazurilor de tumori cutanate din studiile clinice cu ingenol mebutat și datele despre tumorile cutanate din studiile clinice randomizate pentru ingenol disoxat și din rapoartele ulterioare punerii pe piață. De asemenea, PRAC a luat în considerare datele neclinice privind mecanismele prin care Picato ar putea duce la dezvoltarea mult mai accelerată a tumorilor sau la o incidență crescută a acestora. În plus, în contextul eficacității cunoscute a Picato, au fost analizate datele privind eficacitatea dintr-un studiu publicat recent (Jansen, 2019).

În ceea ce privește apariția tumorilor cutanate maligne, în special a carcinomului cu celule scuamoase (CCS), dezechilibrul semnificativ din punct de vedere statistic dintre ingenol mebutat și comparatorul activ (imiquimod) observat în rezultatele intermediare ale studiului LP0041-63 este confirmat de rezultatele finale (21 de cazuri de cancer față de 6 cazuri), ceea ce constituie un motiv de îngrijorare

major. Chiar dacă deținătorul autorizației de punere pe piață sugerează că acest lucru se poate explica prin eficacitatea intrinsecă a imiquimodului, există și o altă posibilitate, aceea că Picato nu reușește să prevină tumorile maligne fie din cauză că favorizează apariția tumorilor maligne pe piele, fie din cauză că nu atinge obiectivul preconizat de a preveni dezvoltarea tumorilor cutanate maligne, în pofida acțiunii sale moderate asupra keratozei actinice. În plus, imiquimodul nu este indicat pentru tratamentul CCS, în care eficacitatea sa nu a fost încă demonstrată. Deși a fost observat un dezechilibru și între diclofenac și imiquimod în studiul LEIDA (Gollnick, 2019), acest dezechilibru a fost mai mic, iar timpul până la debut este mai puțin sugestiv, deoarece diferența dintre cele două brațe de tratament a apărut într-un stadiu ulterior. În plus, cele două studii nu pot fi comparate direct. În brațul de tratament cu ingenol mebutat din studiul LP0041-63, tumorile cutanate maligne au apărut la pacienți de sex masculin în vârstă de aproximativ 70 de ani, majoritatea având fototip cutanat II pe scala Fitzpatrick. Niciun pacient nu se afla într-o stare imunocompromisă.

Într-o analiză cumulată a patru studii cu durată de 14 luni, între ingenol disoxat și substanța vehicul a existat un dezechilibru semnificativ din punct de vedere statistic în ceea ce privește apariția tumorilor cutanate, diferența în materie de risc fiind de 4,9 % (IÎ 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Dezechilibrul se referă la CBC, boala Bowen și CCS. Se consideră că ingenolul disoxat, strâns înrudit din punct de vedere structural cu ingenolul mebutat, are o activitate biologică similară cu cea a ingenolului mebutat, iar profilul său de siguranță este relevant pentru a-l caracteriza pe cel al Picato. Deținătorul autorizației de punere pe piață a susținut că rezultatele pot fi viciate de tendința de a efectua biopsia leziunilor care reapar la subiecții tratați cu ingenol disoxat, deoarece astfel de leziuni sunt percepute ca „rezistente la tratament”, situație care impune în general efectuarea biopsiei. Deși această ipoteză nu poate fi exclusă, o explicație pentru dezechilibrul observat poate fi și stimularea dezvoltării tumorale de către ingenolul disoxat.

În studiile clinice de urmărire de 8 săptămâni, controlate cu vehicul, în care s-a folosit ingenol mebutat pe zone de tratament de 25 cm<sup>2</sup>, nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește apariția tumorilor cutanate. În schimb, când se ia în considerare o zonă de tratament mai extinsă apare o diferență semnificativă din punct de vedere statistic într-o analiză cumulată a trei studii clinice efectuate ca urmare a apariției KA la pacienți cu leziuni solare severe, observată în studiul LP0105-1020. În studiile clinice pe termen lung controlate cu vehicul nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește apariția tumorilor cutanate maligne, indiferent de durata fazei de urmărire sau de suprafața zonei de tratament. Admițând faptul că cancerul cutanat este un eveniment relativ rare, care pot fi dificil de observat în acest context, ar fi de așteptat ca dispariția leziunilor de keratoză actinică precanceroase în urma tratamentului cu ingenol mebutat să reducă apariția cancerelor cutanate față de brațul de tratament cu substanța vehicul. Deși nu poate fi exclusă eroarea de detecție descrisă mai sus, absența acestui efect poate să sugereze și faptul că ingenolul mebutat tratează unele leziuni de keratoză actinică precanceroase, dar favorizează, de asemenea, anumite tumori cutanate.

O altă ipoteză emisă a fost aceea că dezechilibrul observat în ceea ce privește tumorile cutanate poate fi asociat cu leziuni CCS preexistente, evidențiate după ce KA a fost eliminată efectiv cu ingenol mebutat. Dacă s-ar lua însă în considerare acest mecanism, ar trebui ca la scurt timp după tratament să se observe o creștere a numărului de CCS în grupurile tratate cu ingenol mebutat față de grupurile tratate cu substanța vehicul, ceea ce nu s-a întâmplat. În plus, nu a fost observat niciun efect de „evidențiere” în urma altor tratamente pentru KA, mai eficiente. În sfârșit, în pofida limitărilor inerente atunci când se combină rezultatele unor studii cu metodologii diferite, s-a observat o înmulțire a tumorilor cutanate maligne în zona de tratament după 4 luni în grupurile tratate cu ingenol mebutat sau cu ingenol disoxat, față de grupurile tratate cu substanța vehicul sau cu medicamentul comparator. Prin urmare, PRAC a considerat că un eventual efect de evidențiere nu ar explica dezechilibrul în apariția tumorilor cutanate.

Supravegherea postautorizare a raportat în mod constant creșterea numărului de cancere cutanate, în special a CCS. În total, s-au raportat 84 de cazuri de cancer cutanat. Majoritatea tumorilor cutanate maligne raportate au fost observate la mai puțin de 4 luni de la tratamentul cu Picato, în special în cazul CCS. Chiar dacă nu s-a estimat expunerea pacienților, luând în considerare cele 2,8 milioane de cicluri de tratament administrat estimate, numărul raportărilor nu pare a fi mai mare decât incidența de fond cunoscută a acestor afecțiuni. Totuși, datele obținute din cazurile ulterioare punerii pe piață sunt dificil de interpretat din cauza erorii protopatice. În plus, este mai puțin probabil să fie raportate evenimente asociate unui tratament care a fost administrat în urmă cu câteva luni. Din aceste motive, cele mai de încredere informații rezultă din studiile randomizate controlate.

Per ansamblu, din datele disponibile nu au putut fi identificați factori de risc care să permită clasarea pacienților în categoria de risc scăzut sau în cea de risc ridicat de tumori cutanate în urma utilizării specifice a ingenolului mebutat.

Pe baza structurii chimice a ingenolului mebutat, nu poate fi exclusă posibilitatea ca acesta să aibă proprietăți protumorigene. Deși în momentul de față nu poate fi identificat un mecanism clar de favorizare a dezvoltării tumorale ca efect al administrării de ingenol mebutat, nu poate fi exclusă expresia protein-kinazei C (PKC) sau reglarea negativă a acesteia.

În acest context, este de remarcat, de asemenea, că un studiu publicat recent oferă dovezi suplimentare cu privire la nivelul de eficacitate al Picato la 3 luni (clearance de 67,3 %) și la 12 luni (clearance de 42,9 %). Se observă o rată de recurență mare. PRAC a remarcat că în acest studiu eficacitatea Picato este mai scăzută decât cea a altor 3 tratamente alternative [terapia fotodinamică (MAL-PDT), imiquimod și fluorouracil]. Autorii au remarcat că nu au fost raportate evenimente toxice neașteptate. Deși se recunoaște că studiul nu a fost probabil conceput cu puterea statistică necesară pentru a evalua malignitatea, ar fi putut să apară cazuri de tumori maligne, având în vedere incidențele raportate în studiile clinice în care au fost observate tumori maligne asociate cu ingenol. Pe lângă terapia fotodinamică, imiquimod, fluorouracil și diclofenac, PRAC a remarcat că, în cazul leziunilor izolate, crioterapia, chiuretarea și excizia chirurgicală constituie opțiuni alternative eficiente la ingenol mebutat.

PRAC a remarcat că, legat de constatările LP0041-63, se mențin o serie de incertitudini cu privire la un posibil efect al erorilor de detecție, al evidențierii CCS și al activității imiquimodului, existând și incertitudini privind timpul de retenție în pielea umană și mecanismul de favorizare a dezvoltării tumorale ca efect al administrării de ingenol. Cu toate acestea, așa cum s-a explicat mai sus, niciunul dintre aceste efecte posibile nu ar fi suficient pentru a explica dezechilibrul observat în privința tumorilor cutanate.

PRAC a evaluat și posibilitatea reducerii riscului la un nivel acceptabil prin luarea de măsuri, însă nu a putut identifica astfel de măsuri pe baza datelor disponibile și nicio populație de pacienți la care raportul dintre beneficii și riscuri să fie mai favorabil.

Având în vedere motivele de îngrijorare grave privind riscul de tumori cutanate în zona de tratament asociat cu Picato, inclusiv rezultatele finale ale studiului LP0041-63, faptul că nu au putut fi identificate măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor și constatarea că rezultatele recent publicate întăresc concluzia că eficacitatea Picato nu se menține în timp, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Picato este nefavorabil în indicația autorizată.

PRAC a luat notă de dificultățile menționate de grupul de lucru pentru consultanță științifică la evaluarea protocolului de studiu randomizat controlat propus de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a explora suplimentar riscul de apariție a tumorilor cutanate maligne, precum și de întrebarea dacă acest studiu ar fi fezabil având în vedere necesitatea unui eșantion de dimensiuni

foarte mari. PRAC a considerat că, din cauza limitărilor inerente în privința concepției, studiile nerandomizate nu ar oferi date semnificative privind motivele de îngrijorare vizate.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor de farmacovigilență pentru Picato (ingenol mebutat).
- PRAC a analizat toate informațiile disponibile, obținute din studiile clinice, din rapoartele ulterioare punerii pe piață și din studiile neclinice, cu privire la riscul de apariție a tumorilor cutanate în zona de tratament la pacienții tratați cu Picato (ingenol mebutat).
- PRAC a considerat că dovezile obținute din toate datele disponibile privind riscul de tumori cutanate maligne asociate cu ingenolul mebutat, printre care dezechilibrul semnificativ din punct de vedere statistic între apariția tumorilor cutanate maligne în asociere cu ingenol mebutat față de imiquimod, confirmat în rezultatele finale ale studiului LP0041-63, au dat naștere unor motive serioase de îngrijorare privind siguranța.
- De asemenea, PRAC a luat notă de rezultatele studiului care confirmă scăderea în timp a eficacității Picato, observată anterior.
- PRAC nu a putut identifica măsuri de reducere la un nivel acceptabil a riscului de apariție a tumorilor cutanate în zona de tratament.
- PRAC nu a putut identifica niciun subgrup de pacienți la care beneficiul tratamentului cu Picato să depășească riscurile asociate.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Picato (ingenol mebutat) nu este favorabil.

PRAC a luat notă de Decizia C(2020) 856 (final) a Comisiei din 11 februarie 2020 de retragere a autorizației de punere pe piață pentru Picato la solicitarea deținătorului autorizației. Având în vedere că autorizația de punere pe piață menționată a fost retrasă, nu se recomandă nicio măsură de reglementare privind autorizația de punere pe piață.

### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### **Concluzie generală**

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Picato nu este favorabil.

Având în vedere Decizia C(2020) 856 (final) a Comisiei din 11 februarie 2020 de retragere a autorizației de punere pe piață pentru Picato la solicitarea deținătorului autorizației, nu se recomandă nicio măsură de reglementare privind autorizația de punere pe piață.