

Annexe I

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le risque d'induction de tumeurs cutanées par Picato a été examiné lors de l'évaluation initiale de la demande d'autorisation de mise sur le marché. 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 au long terme. 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 de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernée. De plus, la Commission européenne a demandé à l'agence de donner son avis sur la question de la nécessité de mesures provisoires destinées à protéger la santé publique.

La présente recommandation porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour le mébutate d'ingénol sur la base des données disponibles actuellement. Ces mesures provisoires ne préjugent en rien du résultat de la procédure d'examen en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

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 non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes. 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. Le risque d'induction de tumeurs cutanées par Picato a été évalué lors de l'examen initial de la demande d'autorisation de mise sur le marché et une étude a 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).

La différence statistique significative d'apparition de tumeurs malignes cutanées entre le mébutate d'ingénol et le contrôle actif (l'imiquimod), observée lors des résultats intermédiaires de l'étude LP0041-63, est confirmée 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 que malgré son action modérée sur la kératose actinique, il ne permet pas d'atteindre l'objectif attendu de prévention du développement de tumeurs malignes cutanées. Bien qu'une différence ait également été observée entre le diclofénac et l'imiquimod dans l'étude LEIDA (Gollnick, 2019), la différence a été plus limitée 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.

Il y avait une différence statistique significative d'apparition des tumeurs cutanées entre le disoxate d'ingénol et le véhicule dans une méta-analyse d'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 est étroitement lié au mébutate d'ingénol, et son profil de sécurité est jugé 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, 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 statistique 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. 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, sauf si le biais de détection mentionné ci-dessus intervient.

Les rapports de sécurité après mise sur le marché continuent de révéler 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.

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.

Globalement, une analyse détaillée était disponible pour 14 des essais cliniques sponsorisés par le titulaire de l'AMM et un certain nombre d'incertitudes subsistent au sujet d'un éventuel biais de détection, d'un effet de démasquage, du rôle actif de l'imiquimod dans les résultats de l'étude LP0041-63, du temps de rétention dans la peau humaine et d'un mécanisme de stimulation tumorale de l'ingénol.

Le PRAC a noté que, le 9 janvier 2020, le titulaire de l'AMM de Picato a envoyé une demande à la Commission européenne pour retirer son autorisation de mise sur le marché. Le titulaire a déclaré que cette demande était fondée sur des raisons commerciales.

Considérant les préoccupations croissantes concernant un risque éventuel de tumeur cutanée dans la zone traitée associée à Picato, notamment les résultats finaux de l'étude LP0041-63, et notant la publication récente de résultats confirmant que l'efficacité de Picato n'est pas maintenue dans le temps, le PRAC a recommandé à titre de précaution la suspension provisoire de l'autorisation de mise sur le marché pendant que l'examen se poursuit.

Motifs de la recommandation provisoire du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure visée à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance, en particulier en ce qui concerne la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004, pour Picato (mébutate d'ingénol) et en tenant compte des principes établis à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.
- Le PRAC a examiné les informations dont dispose actuellement le Comité, provenant d'essais cliniques, de rapports de sécurité après mise sur le marché et d'études non cliniques, sur les risques de tumeur cutanée dans la zone de traitement chez les patients traités par Picato (mébutate d'ingénol). Le PRAC a également pris note de la demande de retrait de l'AMM par son titulaire.
- Le PRAC a considéré comme préoccupantes les indications de tumeurs malignes cutanées provenant de toutes les données disponibles relatives au mébutate d'ingénol, notamment le déséquilibre statistiquement significatif du nombre de tumeurs malignes cutanées avec le mébutate d'ingénol par rapport à l'imiquimod, observé dans les résultats provisoires de l'étude LP0041-63, et confirmé par les résultats définitifs de l'étude.
- Le PRAC a examiné les incertitudes qui subsistent quant à un mécanisme de stimulation tumorale par l'ingénol.
- Le PRAC a noté que les résultats d'études récentes confirment que l'efficacité de Picato n'est pas maintenue dans le temps.

- Par conséquent, étant donné les préoccupations croissantes sur le risque sérieux de tumeur cutanée possiblement associée à Picato, le PRAC recommande provisoirement, par mesure de précaution pendant que l'examen se poursuit, que les patients ne soient plus traités par Picato.

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

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande la suspension provisoire de l'autorisation de mise sur le marché pour Picato (mébutate d'ingénol).