

Allegato I

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Durante la valutazione iniziale della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stato preso in considerazione il potenziale di Picato di indurre tumori della cute. Nel 2017, le informazioni sul prodotto di Picato sono state aggiornate in risposta a un eccesso di tumori della cute [cheratoacantoma (KA)] con ingenolo mebutato allo 0,06 % rispetto al placebo.

Inoltre, in diversi studi è stato osservato uno squilibrio nell'incidenza di tumori nell'area di trattamento per alcuni tipi di tumore della cute tra cui carcinoma basocellulare (BCC), malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose (SCC) tra i bracci di ingenolo mebutato o del suo estere correlato a ingenolo disoxato e del comparatore o placebo. Sono state proposte diverse spiegazioni per questi squilibri e non è stato possibile trarre conclusioni certe. Tuttavia, alla luce della ragionevole possibilità che gli esteri di ingenolo generino tumori in alcuni pazienti, sono stati imposti uno studio randomizzato controllato (RCT) e uno studio di sicurezza non interventistico per caratterizzare questo rischio e fornire rassicurazioni sulla sicurezza a lungo termine. Sono state quindi sollevate preoccupazioni in merito alla conduzione e al completamento di tale RCT in un lasso di tempo ragionevole.

Alla luce delle preoccupazioni di cui sopra in merito al potenziale rischio di un nuovo tumore della cute nell'area di trattamento e alla difficoltà di generare dati appropriati per affrontare l'incertezza relativa a questo rischio, il PRAC ha ritenuto che dovesse essere condotto un riesame di tutti i dati disponibili, compresi quelli da studi in corso e dell'impatto sul rapporto rischi/benefici di Picato nell'indicazione autorizzata.

Il 3 settembre 2019 la Commissione europea ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di Picato (ingenolo mebutato) e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente. Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'Agenzia di formulare un parere riguardo alla necessità di attuare misure provvisorie per proteggere la salute pubblica.

La presente raccomandazione riguarda unicamente le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per ingenolo mebutato in base ai dati attuali disponibili. Tali misure provvisorie non pregiudicano l'esito della procedura di esame in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Riassunto generale della valutazione scientifica da parte del PRAC

Picato (ingenolo mebutato) è stato autorizzato nell'UE nel novembre 2012 mediante procedura centralizzata per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti. Picato 150 microgrammi/grammo gel è usato sul viso e sul cuoio capelluto mentre Picato 500 microgrammi/grammo gel è usato sul tronco e sulle estremità. Durante la valutazione iniziale della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stato preso in considerazione il potenziale di Picato di indurre tumori della cute ed è stata imposta come condizione all'autorizzazione all'immissione in commercio la conduzione di uno studio per indagare il rischio a lungo termine di SCC rispetto a imiquimod (LP0041-63).

Il PRAC ha preso in considerazione i dati finali sulla sicurezza di questo studio, nonché una revisione cumulativa di tutti i casi di tumori della cute negli studi clinici con ingenolo mebutato e i dati sui tumori della cute provenienti da studi clinici randomizzati con ingenolo disoxato e da rapporti successivi all'immissione in commercio. Il PRAC ha anche preso in considerazione dati non clinici sui meccanismi con cui Picato potrebbe portare a una crescita rapidamente accelerata o a una incidenza di tumori aumentata. Inoltre, i dati di efficacia di uno studio recentemente pubblicato sono stati considerati nel contesto dell'efficacia nota di Picato (Jansen, 2019).

La differenza statistica significativa nella comparsa di neoplasie della cute tra ingenolo mebutato e il controllo attivo (imiquimod) osservata nei risultati intermedi dello studio LP0041-63, è confermata nei risultati finali (21 cancri contro 6), e questo è motivo di grande preoccupazione. Anche se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio suggerisce che ciò potrebbe essere spiegato da un'efficacia intrinseca di imiquimod, un'alternativa possibile è che Picato non riesca a prevenire le neoplasie perché esso promuove neoplasie della cute o perché, nonostante la sua moderata azione sulla cheratosi attinica, questo non porta al risultato atteso di prevenire lo sviluppo di neoplasie della cute. Sebbene sia stata osservata anche una differenza tra diclofenac e imiquimod nello studio LEIDA (Gollnick, 2019), la differenza era più limitata e il tempo di insorgenza è meno suggestivo in quanto la differenza tra i due bracci è apparsa in uno stadio successivo; in aggiunta, i due studi non possono essere confrontati direttamente.

È emersa una differenza statistica significativa nella comparsa di tumori della cute tra ingenolo disoxato e veicolo in un'analisi aggregata di studi di 14 mesi, con una differenza di rischio del 4,9 % (IC al 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Ciò è determinato da BCC, malattia di Bowen e SCC. Ingenolo disoxato è strettamente correlato a ingenolo mebutato, e il suo profilo di sicurezza è considerato rilevante per caratterizzare quello di Picato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ipotizzato che i risultati possano essere confusi da una tendenza a effettuare una biopsia di lesioni che si ripresentano nei soggetti trattati con ingenolo disoxato, poiché queste lesioni sono percepite come "resistenti al trattamento", cosa che normalmente spinge a effettuare una biopsia. Questa ipotesi non può essere esclusa, tuttavia la stimolazione della crescita tumorale da parte di ingenolo disoxato potrebbe anche essere una spiegazione dello squilibrio osservato.

Negli studi clinici controllati con veicolo di follow-up di 8 settimane con ingenolo mebutato, non sono state riscontrate differenze significative nella comparsa di tumori della cute. Tuttavia, quando si considera un'area di trattamento più ampia, esiste una differenza statistica significativa nell'analisi aggregata di tre studi clinici guidata dallo sviluppo di KA in pazienti gravemente danneggiati dal sole osservato nello studio LP0105-1020. Negli studi clinici a lungo termine controllati con veicolo non è stata osservata alcuna differenza significativa nella comparsa di neoplasie della cute, indipendentemente dalla durata del follow-up o dalla superficie dell'area di trattamento. Riconoscendo che i cancri della cute rimangono eventi relativamente rari che potrebbero essere difficili da osservare in questo contesto, ci si aspetterebbe che l'eliminazione delle lesioni di AK note per essere precancerose da parte di ingenolo mebutato riduca l'insorgenza di cancri della cute rispetto al braccio del veicolo. L'assenza di tale effetto potrebbe anche suggerire che ingenolo mebutato, pur trattando alcune lesioni precancerose di AK, promuova anche alcuni tumori della cute, a meno che non intervenga la distorsione da individuazione selettiva menzionata sopra.

La sorveglianza successiva all'immissione in commercio ha continuato a riportare un numero crescente di cancri della cute, specialmente SCC. Complessivamente, sono riportati 84 cancri della cute. La maggior parte delle neoplasie della cute riportate è stata osservata a meno di 4 mesi dal trattamento con Picato, in particolar modo per SCC. Sebbene l'esposizione del paziente non sia stata stimata, considerando i 2,8 milioni di cicli di trattamento somministrati secondo le stime, ciò non sembra essere superiore ai tassi di background noti di queste affezioni.

Anche se al momento non è stato possibile identificare un meccanismo chiaro per un effetto di promozione dei tumori di ingenolo mebutato, non è stato possibile escludere la proteina chinasi C (PKC)/la regolazione negativa dell'espressione della PKC.

In questo contesto, si osserva anche che uno studio pubblicato di recente fornisce ulteriori prove del livello di efficacia di Picato a 3 mesi (tasso di guarigione del 67,3 %) e a 12 mesi (tasso di guarigione del 42,9 %). Si rileva un alto tasso di recidiva. Il PRAC ha osservato che in questo studio l'efficacia di Picato è inferiore a quella di 3 trattamenti alternativi [terapia fotodinamica (MAL-PDT), imiquimod e

fluorouracile]. Gli autori hanno osservato che non sono stati riportati eventi tossici inattesi. Sebbene sia riconosciuto che lo studio non è stato probabilmente potenziato per valutare le malignità, sulla base delle incidenze riportate negli studi clinici in cui sono state osservate neoplasie con ingenolo, ci si sarebbe potuti attendere casi di neoplasia. Oltre a terapia fotodinamica, imiquimod, fluorouracile e diclofenac, il PRAC ha osservato che in caso di lesioni isolate crioterapia, raschiamento e chirurgia escissionale costituiscono opzioni efficaci alternative a ingenolo mebutato.

Complessivamente era disponibile un'analisi dettagliata per 14 degli studi clinici sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e permangono alcune incertezze riguardanti l'effetto di possibili distorsioni da individuazione selettiva, un effetto smascherante, l'effetto dell'attività di imiquimod sul risultato di LP0041-63, il tempo di ritenzione nella pelle umana e un meccanismo per un effetto di promozione dei tumori di ingenolo.

Il PRAC ha osservato che il 9 gennaio 2020 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Picato ha inviato alla Commissione europea una richiesta di revoca della sua autorizzazione all'immissione in commercio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato che tale richiesta si basa su motivi commerciali.

Considerando le crescenti preoccupazioni in merito a un possibile rischio di tumore della cute nell'area di trattamento associato a Picato, compresi i risultati finali dello studio LP0041-63 e rilevando la recente pubblicazione di risultati a sostegno ulteriore del fatto che l'efficacia di Picato non è mantenuta nel tempo, il PRAC ha raccomandato a titolo precauzionale la sospensione provvisoria dell'autorizzazione all'immissione in commercio mentre la revisione continua.

Motivi della raccomandazione provvisoria del PRAC

Considerando quanto segue:

- Il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati relativi alla farmacovigilanza, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie ai sensi dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 per Picato (ingenolo mebutato), e tenendo conto dei motivi esposti nell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.
- Il PRAC ha riesaminato le informazioni attualmente a sua disposizione, provenienti da studi clinici, rapporti successivi all'immissione in commercio e studi non clinici, riguardanti il rischio di tumore della cute nell'area di trattamento in pazienti trattati con Picato (ingenolo mebutato). Il PRAC ha inoltre preso atto della richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Il PRAC ha ritenuto preoccupanti le prove su neoplasie della cute da tutti i dati disponibili con ingenolo mebutato, incluso lo squilibrio statisticamente significativo in neoplasie della cute con ingenolo mebutato rispetto a imiquimod, osservato nei risultati intermedi dello studio LP0041-63 e confermato nei risultati finali dello studio.
- Il PRAC ha considerato le restanti incertezze relative a un meccanismo per un effetto di promozione dei tumori di ingenolo.
- Il PRAC ha osservato che i risultati di recenti studi supportano ulteriormente il fatto che l'efficacia di Picato non è mantenuta nel tempo.
- Di conseguenza, date le crescenti preoccupazioni sul grave rischio di tumore della cute possibilmente associato a Picato, il PRAC raccomanda provvisoriamente come precauzione, durante il proseguimento della revisione, che i pazienti non debbano più essere trattati con Picato.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Picato (ingenolo mebutato) non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la sospensione provvisoria dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Picato (ingenolo mebutato).