

Allegato
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Da quando è stata valutata la domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio di Picato, sono emerse preoccupazioni in merito a una possibile causa di tumori della cute. Nel 2017, le informazioni sul prodotto relative a 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 un certo numero di 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 ingenolo disossato e di confronto o placebo. Sono state proposte diverse spiegazioni per questi squilibri e non è stato possibile trarre conclusioni definitive. Tuttavia, alla luce della ragionevole possibilità che in alcuni pazienti gli esteri di ingenolo possano favorire lo sviluppo di tumori, sono stati imposti una sperimentazione randomizzata controllata (RCT) e uno studio di sicurezza non interventistico per caratterizzare questo rischio e fornire rassicurazioni sulla sicurezza. 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 condotta una revisione di tutti i dati disponibili, compresi quelli da studi in corso e dell'impatto sul rapporto rischio/beneficio di Picato nell'indicazione autorizzata.

Il 3 settembre 2019, la Commissione europea (CE) 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 rischio/beneficio di Picato (ingenolo mebutato) e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Picato (ingenolo mebutato) è stato autorizzato nell'UE nel novembre 2012 mediante procedura centralizzata per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica (AK) non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti. Se non viene trattata, l'AK può evolvere in tumori della cute maligni. Picato 150 microgrammi/grammo gel è utilizzato sul viso e sul cuoio capelluto mentre Picato 500 microgrammi/grammo gel è utilizzato sul tronco e sulle estremità. Tuttavia, da quando è stata valutata la domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio di Picato, sono emerse preoccupazioni che esso possa causare tumori della cute. Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, è stata quindi imposta la conduzione di una sperimentazione per esaminare il rischio a lungo termine di SCC rispetto a imiquimod (LP0041-63).

Il PRAC ha preso in considerazione i dati di sicurezza finali di questo studio, nonché una revisione cumulativa di tutti i casi di tumori della cute nelle sperimentazioni cliniche con ingenolo mebutato e i dati sui tumori della cute provenienti da sperimentazioni cliniche randomizzate con ingenolo disossato e da relazioni post-immissione in commercio. Il PRAC ha anche considerato dati non clinici sui meccanismi con cui Picato potrebbe portare a una crescita rapidamente accelerata o a una maggiore incidenza di tumori. Inoltre, i dati di efficacia di uno studio recentemente pubblicato sono stati considerati nel contesto dell'efficacia conosciuta di Picato (Jansen, 2019).

Lo squilibrio statisticamente significativo nella comparsa di tumori della cute maligni, in particolare il carcinoma a cellule squamose (SCC), tra ingenolo mebutato e il controllo attivo (imiquimod) osservato nei risultati intermedi della sperimentazione LP0041-63, è confermato nei risultati finali (21 cancri

contro 6) e questo è motivo di grande preoccupazione. Sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio suggerisca che ciò possa essere spiegato da un'efficacia intrinseca di imiquimod, una possibilità alternativa è che Picato non riesca a prevenire i tumori maligni, o perché favorisce lo sviluppo di tumori cutanei maligni o perché non porta al risultato atteso di prevenire lo sviluppo di tumori della cute maligni, nonostante la sua moderata azione sulla cheratosi attinica. Inoltre, imiquimod non è indicato per il trattamento di SCC, un ambito in cui la sua efficacia resta da dimostrare. Sebbene sia stato osservato anche uno squilibrio tra diclofenac e imiquimod nella sperimentazione LEIDA (Gollnick, 2019), lo squilibrio era più limitato e il tempo di insorgenza è meno sospetto in quanto la differenza tra i due bracci è apparsa in uno stadio successivo. Inoltre, le due sperimentazioni non possono essere direttamente confrontate. Nel braccio di ingenolo mebutato della sperimentazione LP0041-63, i tumori della cute maligni si sono manifestati in pazienti di sesso maschile di circa 70 anni di età, per lo più con fototipo II secondo la classificazione di Fitzpatrick. Nessun paziente presentava uno stato immunocompromesso.

È stato riscontrato uno squilibrio statisticamente significativo nella comparsa di tumori della cute tra ingenolo disossato e veicolo in un'analisi aggregata di quattro sperimentazioni di 14 mesi, con una differenza di rischio del 4,9 % (IC al 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Ciò è dovuto a BCC, malattia di Bowen e SCC. Si ritiene che ingenolo disossato, strettamente correlato a ingenolo mebutato a livello strutturale, abbia un'attività biologica simile a quella di ingenolo mebutato e un profilo di sicurezza pertinente per caratterizzare quello di Picato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ipotizzato che i risultati possano essere confusi da una tendenza ad effettuare una biopsia di lesioni che si ripresentano nei soggetti trattati con ingenolo disossato, poiché queste lesioni sono percepite come "resistenti al trattamento", cosa che normalmente spinge ad effettuare una biopsia. Questa ipotesi non può essere esclusa, tuttavia, la stimolazione della crescita tumorale da parte di ingenolo disossato potrebbe anche essere una spiegazione dello squilibrio osservato.

Nelle sperimentazioni cliniche controllate con veicolo di follow-up della durata di 8 settimane con ingenolo mebutato in aree di trattamento di 25 cm², non vi sono state differenze significative nella comparsa di tumori della cute. Tuttavia, quando si considera un'area di trattamento più ampia, esiste una differenza statisticamente significativa nell'analisi aggregata di tre sperimentazioni cliniche dovuta allo sviluppo di KA in pazienti gravemente danneggiati dal sole osservata nella sperimentazione LP0105-1020. Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine controllate con veicolo non è stata osservata alcuna differenza significativa nella comparsa di tumori della cute maligni, indipendentemente dalla durata del monitoraggio 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 notoriamente precancerose da parte di ingenolo mebutato riducesse la comparsa di cancri della cute rispetto al braccio del veicolo. Sebbene non possa essere esclusa la distorsione da individuazione selettiva sopra descritta, l'assenza di tale effetto potrebbe anche suggerire che ingenolo mebutato tratti alcune lesioni di AK precancerose, ma che favorisca anche lo sviluppo di alcuni tumori della cute.

Si è inoltre ipotizzato che lo squilibrio osservato nei tumori della cute possa essere collegato a lesioni di SCC preesistenti, svelate una volta che l'AK è efficacemente guarita con ingenolo mebutato. Tuttavia, ipotizzando questo meccanismo, poco dopo il trattamento si osserverebbe un maggior numero di casi di SCC nei gruppi trattati con ingenolo mebutato rispetto ai gruppi con veicolo, fatto che non è avvenuto. Inoltre, non è stato osservato alcun effetto di "svelamento" con altri trattamenti più efficaci di AK. Infine, nonostante i limiti intrinseci della combinazione dei risultati provenienti da studi condotti con metodologie diverse, dopo 4 mesi è stato osservato un aumento di tumori della cute maligni nell'area di trattamento nei gruppi trattati con ingenolo mebutato o ingenolo disossato rispetto ai gruppi con veicolo o di confronto. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che un eventuale effetto di "svelamento" non spiegherebbe lo squilibrio nella comparsa di tumori della cute.

I controlli post-immissione in commercio hanno continuato a riportare un numero crescente di cancri della cute, in particolar modo di SCC. Cumulativamente, sono stati segnalati 84 casi di cancri della cute. La maggior parte dei tumori della cute maligni segnalati è stata osservata meno di 4 mesi dopo il trattamento con Picato, specialmente per SCC. Sebbene l'esposizione del paziente non sia stata stimata, considerando i 2,8 milioni di cicli di trattamento somministrati stimati, ciò non sembra essere superiore ai tassi di fondo noti per queste condizioni. Tuttavia, a causa di una distorsione protopatica è difficile interpretare i dati provenienti dai casi post-immissione in commercio. È inoltre meno probabile che gli eventi siano segnalati in associazione a un trattamento somministrato diversi mesi prima. Pertanto, le informazioni più attendibili derivano da sperimentazioni controllate randomizzate.

Nel complesso, dai dati disponibili non è stato possibile individuare alcun fattore di rischio che consenta di determinare quali pazienti rientrino nella categoria a basso o ad alto rischio di tumori della cute specifici in seguito all'utilizzo di ingenolo mebutato.

Sulla base della struttura chimica di ingenolo mebutato non è possibile escludere che abbia proprietà pro-tumorigeniche. Sebbene al momento non sia stato possibile identificare chiaramente il meccanismo di promozione del tumore di ingenolo mebutato, non è stato possibile escludere la proteinchinasi C (PKC)/la sottoregolazione dell'espressione della PKC.

In questo contesto, si osserva anche che uno studio pubblicato recentemente 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 segnalati eventi tossici inattesi. Sebbene sia riconosciuto che lo studio non fosse probabilmente concepito per valutare i tumori maligni, sulla base delle incidenze segnalate nelle sperimentazioni cliniche in cui sono stati osservati tumori maligni con ingenolo, casi di tale natura potevano essere attesi. Oltre a terapia fotodinamica, imiquimod, fluorouracile e diclofenac, il PRAC ha osservato che in caso di lesioni isolate la crioterapia, il raschiamento e la chirurgia escissionale costituiscono opzioni efficaci alternative a ingenolo mebutato.

Il PRAC ha osservato che permane una certa incertezza in merito al possibile effetto di distorsione da individuazione selettiva, dello svelamento di SCC, dell'attività di imiquimod sui risultati di LP0041-63, in merito al tempo di ritenzione della cute umana e al meccanismo di promozione del tumore di ingenolo. Tuttavia, come spiegato in precedenza, nessuno di questi possibili effetti sarebbe sufficiente a spiegare lo squilibrio osservato nei tumori della cute.

Il PRAC ha inoltre valutato se alcune misure consentirebbero di ridurre il rischio a un livello accettabile. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, il PRAC non è riuscito a individuare tali misure o una popolazione di pazienti in cui il rapporto rischi/benefici sarebbe più favorevole.

Tenendo conto delle gravi preoccupazioni per quanto riguarda il rischio di tumore della cute nell'area di trattamento associata a Picato, compresi i risultati finali dello studio LP0041-63, dell'impossibilità di individuare adeguate misure di minimizzazione del rischio e prendendo atto della recente pubblicazione dei risultati a ulteriore sostegno del fatto che l'efficacia di Picato non si protrae nel tempo, il PRAC non ha ritenuto favorevole il rapporto rischio/beneficio di Picato nella sua indicazione autorizzata.

Il PRAC ha preso atto delle difficoltà espresse dal gruppo di lavoro di consulenza scientifica durante il riesame di un protocollo di sperimentazione controllata randomizzata proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per esaminare ulteriormente il rischio di tumore della cute maligno, interrogandosi altresì sulla fattibilità a causa dell'ampiezza del campione eventualmente necessario. Il PRAC ha ritenuto che, a causa delle limitazioni intrinseche della progettazione, gli studi non randomizzati non fornirebbero dati significativi sulle preoccupazioni in questione.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Picato (ingenolo mebutato).
- Il PRAC ha esaminato tutte le informazioni disponibili da sperimentazioni cliniche, relazioni post-immissione in commercio e studi non clinici, sul rischio di tumori della cute nell'area di trattamento in pazienti trattati con Picato (ingenolo mebutato).
- Il PRAC ha ritenuto che le prove sul rischio di tumori della cute maligni con ingenolo mebutato tratte da tutti i dati disponibili, incluso lo squilibrio statisticamente significativo nei tumori della cute maligni con ingenolo mebutato rispetto a imiquimod, confermato nei risultati finali di studio della sperimentazione LP0041-63, hanno sollevato serie preoccupazioni in termini di sicurezza.
- Il PRAC ha inoltre preso atto dei risultati dello studio a sostegno della minore efficacia di Picato nel tempo precedentemente osservata.
- Il PRAC non è stato in grado di individuare misure volte a ridurre a un livello accettabile il rischio di tumori della cute nell'area di trattamento.
- Il PRAC non è stato in grado di individuare alcun sottogruppo di pazienti in cui i benefici derivanti dal trattamento con Picato sarebbero superiori ai rischi.

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

Il PRAC ha preso atto della decisione C(2020)856 (final) della Commissione dell'11 febbraio 2020 di ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Picato su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tenendo conto del fatto che la suddetta autorizzazione all'immissione in commercio è stata ritirata, non è raccomandata alcuna azione normativa in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusione generale

Di conseguenza, il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio di Picato non sia favorevole.

Tenendo conto della decisione C(2020)856 (final) della Commissione dell'11 febbraio 2020 di ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Picato su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non è raccomandata alcuna azione normativa in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio.