

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-potenzjal għal Picato biex jinduċi tumuri tal-ġilda ġie kkunsidrat matul l-evalwazzjoni ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali. Fl-2017, l-informazzjoni dwar il-prodott ta' Picato ġiet aġġornata biex tirrifletti eċċess ta' tumuri tal-ġilda (keratoakantoma (KA)) b'ingenol mebutate 0.06 % meta mqabbel mal-placebo.

Barra minn hekk, ġie nnotat li kien hemm żbilanċ fl-inkidenza ta' tumuri fiż-żona tal-kura f'diversi studji għal għadd ta' tipi ta' tumur tal-ġilda inkluż karċinoma taċ-ċellola bażali (BCC), marda ta' Bowen u karċinoma taċ-ċellola skwamuża (SCC) bejn ingenol mebutate jew l-ester relatat tiegħu ingenol disoxate u l-fergħat tal-komparatur jew tal-placebo. Għal dawn l-iżbilanċi ġew proposti diversi spjegazzjonijiet u ma setgħet tinsilet l-ebda konkluzjoni definitiva. Madankollu, fid-dawl tal-possibbiltà raġonevoli li l-esteri ta' ingenol jistgħu jippromwovu t-tumuri f'xi pazjenti, ġiet imposta 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 ġdid tal-ġilda fiż-żona tal-kura, u d-diffikultà li tiġi ġġenerata *data* xierqa biex tiġi indirizzata l-inċertezza dwar dan ir-riskju, il-PRAC ikkunsidra li għandha ssir reviżjoni 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 (MA) għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati. Barra minn hekk, il-KE talbet lill-Aġenzija biex tagħti l-opinjoni tagħha, dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri proviżorji sabiex tiġi protetta s-saħħa pubblika.

Ir-rakkomandazzjoni attwali hija relatata biss ma' miżuri proviżorji rakkomandati mill-PRAC għal ingenol mebutate abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa. Dawn il-miżuri proviżorji huma mingħajr preġudizzju għar-riżultat tar-rieżami li għadu għaddej skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Picato (ingenol mebutate) ġie awtorizzat fl-UE taħt il-proċedura ċentralizzata f'Novembru 2012 għall-kura tal-ġilda ta' keratozi aktinika mhux iperkeratotika u mhux ipertrofika fl-adulti. Il-ġell Picato 150 mikrogramma/gramma jintuża fuq il-wieċ u l-qorriegħa filwaqt li l-ġell Picato 500 mikrogramma/gramma jintuża fuq il-parti tan-nofs tal-ġisem u l-estremitàjiet. Il-potenzjal li Picato jinduċi tumuri tal-ġilda ġie kkunsidrat matul l-evalwazzjoni ta' applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali u ġie impost it-tweqqi 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 reviżjoni kumulattiva tal-kazijiet 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-inkidenza ta' tumuri. Barra minn hekk, ġiet ikkunsidrata *data* dwar l-effikaċja minn prova li ġiet ippubblikata dan l-aħħar fil-kuntest tal-effikaċja magħrufa ta' Picato (Jansen, 2019).

Id-differenza statistika sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumur malinn tal-ġilda bejn ingenol mebutate u l-kontroll attiv (imiquimod) li ġiet osservata fir-riżultati interim tal-prova LP0041-63, hija kkonfermata fir-riżultati finali (21 kanċer kontra 6), li hija ta' tħassib kbir. Filwaqt li l-MAH jissuġġerixxi li dan jista' jiġi spjegat permezz ta' effikaċja intrinsika ta' imiquimod, possibbiltà alternattiva hija li Picato jonqos milli jipprevjeni tumuri malinni jew minħabba li jippromwovi t-tumuri malinni tal-ġilda, jew minħabba li minkejja l-azzjoni moderata tiegħu fuq il-keratozi aktinika dan ma jwassalx għall-għan mistenni li jipprevjeni l-iżvilupp ta' tumuri malinni tal-ġilda. Filwaqt li ġiet osservata wkoll differenza bejn diclofenac u imiquimod fil-prova LEIDA (Gollnick, 2019), id-differenza kienet iktar limitata u l-ħin għall-bidu huwa inqas suġġestiv peress li d-differenza bejn iż-żewġ fergħat dehret iktar 'il quddiem, u barra minn hekk, iż-żewġ provi ma jistgħux jitqabblu direttament.

Kien hemm differenza statistika sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumuri tal-ġilda bejn ingenol disoxate u veikolu f'analizi miġbura ta' 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 huwa marbut mill-qrib ma' ingenol mebutate, u l-profil tas-sigurtà tiegħu huwa kkunsidrat bħala rilevanti biex jikkarakterizza dak ta' Picato. L-MAH issuġġerixxa li r-riżultati jistgħu jiġu mfixkla minn tendenza għal leżjonijiet tal-bijopsiji li jerġgħu jseħħu fl-individwi kkurati b'ingenol disoxate, peress li dawn il-leżjonijiet jitqiesu bħala "reżistenti għall-kura", li b'mod regolari, tevoka l-bijopsija. Din l-ipotezi ma tistax tiġi eskluża, madankollu l-istimulazzjoni ta' tkabbir ta' tumur minn ingenol disoxate tista' tkun ukoll spjegazzjoni għall-iżbilanċ osservat.

Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-veikolu ta' segwitu ta' 8 ġimgħat b'ingenol mebutate, ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-okkorrenza ta' tumuri tal-ġilda. Madankollu, meta titqies żona ta' kura akbar hemm differenza statistika sinifikanti f'analizi miġbura ta' tliet provi kliniċi xprunati mill-iżvilupp ta' KA f'pazjenti bi ħsara kbira mix-xemx li deħru fil-prova LP0105-1020. Fi provi kliniċi kkontrollati bil-veikolu fuq 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' kura. 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. In-nuqqas ta' tali effett jista' wkoll jissuġġerixxi li ingenol mebutate jikkura xi leżjonijiet AK ta' qabel il-kanċer, iżda jippromwovi wkoll xi tumuri tal-ġilda, sakemm ma jintervjenix il-pregudizzju ta' identifikazzjoni msemmi hawn fuq.

Is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq baqgħet tirrapporta numri akbar ta' kanċers tal-ġilda, speċjalment SCC. B'mod kumulattiv, ġew irrapportati 84 kanċer tal-ġilda. Il-maġġoranza tat-tumuri malinni tal-ġilda rrapportati ġew osservati inqas minn 4 xhur wara l-kura b'Picato, speċjalment għal SCC. Filwaqt li l-esponiment tal-pazjent ma ġiex stmat, meta wieħed iqis l-istima ta' 2.8 miljun kors ta' kura mogħti, dan ma jidherx li huwa superjuri għal rati ta' sfond magħrufa ta' dawn il-kundizzjonijiet.

Filwaqt li ma jista' jiġi identifikat l-ebda mekkanizmu ċar fil-preżent għal tumur li jippromwovi l-effett ta' ingenol mebutate, il-proteina kinażi C (PKC)/in-nuqqas fir-rispons tal-espressjoni PKC ma jistax jiġi eskluż.

F'dan il-kuntest huwa nnutat 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 xahar (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 kuri alternattivi (terapija fotodinamika (MAL-PDT), imiquimod u fluorouracil). L-awturi nnutaw li ma ġie rrapportat l-ebda avveniment tossiku mhux mistenni. Filwaqt li huwa rikonoxxut li l-istudju x'aktarx ma kienx b'saħħtu biex jevalwa tumur malinn, 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' lezjonijiet izolati, il-krijoterapija, il-kurettaġġ, il-kirurgija ta' tneħħija jikkostitwixxu għażliet alternattivi effettivi għal ingenol mebutate.

B'kollox, analiżi dettaljata kienet disponibbli għal 14 mill-provi kliniċi sponsorjati mill-MAH u għad hemm numru ta' incertezzi rigward l-effett ta' preġudizzju possibbli tal-identifikazzjoni, effett ta' żvelar, l-effett tal-attività ta' imiquimod fuq is-sejba ta' LP0041-63, iż-żmien ta' ritenzjoni fil-ġilda tal-bniedem u mekkanizmu għal tumor li jippromwovi l-effett ta' ingenol.

Il-PRAC innota li fid-9 ta' Janjar 2020 l-MAH ta' Picato bagħat talba lill-Kummissjoni Ewropea biex jirtira l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tiegħu. L-MAH iddikjara li din it-talba hija bbażata fuq raġunijiet kummerċjali.

Meta wieħed iqis it-tħassib dejjem akbar rigward riskju possibbli ta' tumor tal-ġilda fiż-żona tal-kura assoċjat ma' Picato, inklużi r-riżultati finali tal-istudju LP0041-63 u jinnota l-pubblikazzjoni riċenti tar-riżultati li tkompli ssostni li l-effikaċja ta' Picato ma nżammitx maż-żmien, il-PRAC irrakkomanda bħala prekawzjoni s-sospensjoni proviżorja tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq filwaqt li tkompli r-reviżjoni.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni proviżorja tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' *data* dwar il-farmakovigilanza, b'mod partikolari rigward il-htieġa għal miżuri proviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Picato (ingenol mebutate) u billi qies ir-raġunijiet stabbiliti fl-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-PRAC irrieżamina l-informazzjoni li għandu disponibbli bħalissa l-Kumitat, minn provi kliniċi, rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq u studji mhux kliniċi, dwar ir-riskju ta' tumor tal-ġilda fiż-żona tal-kura f'pazjenti kkurati b'Picato (ingenol mebutate). Il-PRAC innota wkoll it-talba tal-MAH li jirtira l-MA.
- Il-PRAC ikkunsidra ta' tħassib l-evidenza dwar it-tumuri malinni tal-ġilda mid-*data* kollha disponibbli b'ingenol mebutate, inkluż l-iżbilanċ statistikament sinifikanti fi-tumor malinn tal-ġilda b'ingenol mebutate meta mqabbel ma' imiquimod, li ġie osservat fir-riżultati interim tal-prova LP0041-63, u kkonfermat fir-riżultati tal-istudju finali.
- Il-PRAC ikkunsidra l-incertezzi li fadal rigward mekkanizmu għal tumor li jippromwovi l-effett ta' ingenol.
- Il-PRAC innota li riżultati ta' studju riċenti jkomplu jsostnu li l-effikaċja ta' Picato ma tinzammx maż-żmien.
- Għalhekk, minħabba t-tħassib dejjem akbar dwar ir-riskju serju ta' tumor tal-ġilda possibbilment assoċjat ma' Picato, il-PRAC jirrakkomanda b'mod proviżorju bħala prekawzjoni filwaqt li jkompli r-rieżami li l-pazjenti m'għandhomx jibqgħu jiġu kkurati b'Picato.

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

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda s-sospensjoni proviżorja tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Picato (ingenol mebutate).