

Anexa I

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Posibilitatea ca Picato să inducă tumori cutanate a fost luată în considerare în timpul evaluării cererii inițiale de autorizație de punere pe piață. În 2017, informațiile referitoare la produs pentru Picato au fost actualizate pentru a reflecta un număr excesiv de tumori cutanate [keratoacantom (KA)] asociate cu ingenol mebutat 0,06 %, comparativ cu placebo.

Mai mult, a fost observat un dezechilibru al incidenței tumorilor în zona de tratament în mai multe studii pentru un număr de tipuri de tumori cutanate, inclusiv carcinom bazocelular (CBC), boala Bowen și carcinom cu celule scuamoase (CCS), între ramura de tratament cu ingenol mebutat sau un ester înrudit, ingenol disoxat, și ramura de tratament cu medicament comparator sau placebo. Pentru acest dezechilibru au fost propuse mai multe explicații, însă nu s-au putut formula concluzii definitive. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea rezonabilă ca esterii de ingenol să favorizeze apariția tumorilor la unii pacienți, au fost impuse un studiu controlat randomizat și un studiu de siguranță non-intervențional pentru a caracteriza acest risc și pentru a oferi garanții cu privire la siguranța pe termen lung. În acest context, au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la desfășurarea și finalizarea unui astfel de studiu controlat randomizat într-un termen rezonabil.

Având în vedere motivul de îngrijorare menționat anterior cu privire la riscul potențial de tumoră cutanată nou apărută în zona de tratament și dificultatea de a genera date adecvate pentru a răspunde incertitudinii 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 acestora asupra raportului beneficiu-risc pentru Picato în ceea ce privește 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 autorizația de punere pe piață relevantă trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată. În plus, CE a solicitat agenției să emită un avis cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii pentru protejarea sănătății publice.

Recomandarea de față se referă doar la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru ingenol mebutat, pe baza datelor disponibile în prezent. Aceste măsuri provizorii nu aduc atingere rezultatului reexaminării în curs efectuate în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

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 non-hipertrofice non-hiperkeratozice la adulți. Picato 150 micrograme/gram gel este utilizat la nivelul feței și pielii capului, iar Picato 500 micrograme/gram gel este utilizat la nivelul trunchiului și extremităților. Posibilitatea ca Picato să inducă tumori cutanate a fost luată în considerare în timpul evaluării cererii inițiale de autorizație de punere pe piață, iar deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a impus efectuarea unui studiu pentru a investiga riscul pe termen lung de CCS, comparativ cu imiquimod (LP0041-63).

PRAC a luat în considerare datele finale privind siguranța din cadrul acestui 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 luate în considerare datele privind eficacitatea dintr-un studiu publicat recent (Jansen, 2019).

În ceea ce privește apariția tumorilor cutanate maligne, diferența semnificativă statistic dintre ingenol mebutat și substanța de control activă (imiquimod) observată în rezultatele intermediare ale studiului LP0041-63 este confirmată de rezultatele finale (21 cazuri de cancer comparativ cu 6 cazuri), ceea ce constituie un motiv de îngrijorare major. În timp ce deținătorul autorizației de punere pe piață sugerează că acest lucru poate fi explicat printr-o eficacitate intrinsecă a imiquimodului, există și o altă posibilitate, aceea că Picato nu reușește să prevină tumorile maligne fie din cauză că favorizează apariția tumorilor cutanate ale pielii, fie din cauză că, în ciuda acțiunii sale moderate asupra keratozei actinice, nu atinge obiectivul preconizat de a preveni dezvoltarea tumorilor cutanate maligne. Deși în cadrul studiului LEIDA (Gollnick, 2019) a fost observată o diferență și între diclofenac și imiquimod, diferența a fost mai limitată, iar timpul până la debut este mai puțin sugestiv, deoarece diferența dintre cele două ramuri de tratament a apărut într-un stadiu ulterior și, în plus, cele două studii nu pot fi comparate direct.

A existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește apariția tumorilor cutanate între ingenol disoxat și substanța vehicul în cadrul unei analize cumulate a studiilor cu durată de 14 luni, cu o diferență în ceea ce privește riscul de 4,9 % (Î 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Aceasta este determinată de CBC, boala Bowen și CCS. Ingenol disoxat este înrudit îndeaproape cu ingenol mebutat, iar profilul său de siguranță este considerat relevant pentru a-l caracteriza pe cel al Picato. Deținătorul autorizației de punere pe piață a susținut că rezultatele pot fi influențate 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 ingenol disoxat .

În studiile clinice de urmărire de 8 săptămâni controlate cu substanța vehicul cu ingenol mebutat, nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește apariția tumorilor cutanate. Cu toate acestea, când se ia în considerare o zonă de tratament mai mare, există o diferență statistică semnificativă într-o analiză cumulată a trei studii clinice determinată de dezvoltarea KA la pacienții cu leziuni solare severe observată în studiul LP0105-1020. În studiile clinice de urmărire pe termen lung controlate cu substanța vehicul, nu a fost observată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește apariția tumorilor cutanate maligne, indiferent de durata fazei de urmărire sau de suprafața zonei de tratament. Recunoscând faptul că cancerul cutanat sunt evenimente relativ rare care pot fi dificil de observat în acest context, ar fi de așteptat ca clearance-ul leziunilor de keratoză actinică precanceroase în urma tratamentului cu ingenol mebutat să reducă apariția cancerelor cutanate, comparativ cu ramura de tratament cu substanța vehicul. De asemenea, absența unui astfel de efect ar putea sugera că ingenol mebutat tratează unele leziuni de keratoză actinică precanceroase, însă în același timp favorizează unele tumori cutanate, aceasta dacă nu intervine eroarea de depistare menționată anterior.

Supravegherea postautorizare a continuat să raporteze un număr de cancer cutanat în creștere, în mod special CCS. În ansamblu, sunt raportate 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 mod special pentru CCS. Deși nu a fost estimată expunerea pacienților, luând în considerare cele 2,8 milioane de cicluri de tratament administrate estimate, aceasta nu pare a fi mai mare decât incidența istorică cunoscută a acestor afecțiuni.

Deși în momentul de față nu poate fi identificat niciun mecanism clar al efectului de favorizare a tumorii de către ingenol mebutat, nu poate fi exclusă expresia protein-kinazei C (PKC) sau reglarea negativă a acesteia.

În acest context, se remarcă, 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 ridicată de recurență. PRAC a remarcat că în acest studiu eficacitatea Picato este mai scăzută decât cea a 3 tratamente alternative [terapia fotodinamică (MAL-PDT), imiquimod și fluorouracil]. Autorii au remarcat că nu au fost raportate evenimente toxice neașteptate. Deși se recunoaște faptul că studiul nu a avut probabil puterea de a evalua tumorile maligne, pe baza incidențelor raportate în studiile clinice în care au fost observate tumori maligne asociate cu ingenol, ar fi putut fi așteptate cazuri de tumori maligne. Pe lângă terapia fotodinamică, imiquimod, fluorouracil și diclofenac, PRAC a remarcat că, în cazul leziunilor izolate, crioterapia, chiuretarea și/sau excizia chirurgicală constituie opțiuni alternative eficiente la ingenol mebutat.

În total, a fost disponibilă o analiză detaliată pentru 14 dintre studiile clinice sponsorizate de deținătorul autorizației de punere pe piață, însă persistă un număr de incertitudini cu privire la posibila eroare de depistare, efectul demascării, efectul activității imiquimodului asupra rezultatului studiului LP0041-63, timpul de retenție la nivelul pielii umane și mecanismul unui efect de favorizare a tumorii de către ingenol.

PRAC a luat notă de faptul că, la 9 ianuarie 2020, deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Picato a transmis Comisiei Europene o cerere de retragere a autorizației de punere pe piață. Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat că această cerere se bazează pe motive comerciale.

Având în vedere îngrijorările din ce în ce mai mari cu privire la riscul posibil de apariție în zona de tratament a tumorilor cutanate asociate cu Picato, inclusiv rezultatele finale ale studiului LP0041-63, și luând notă de publicarea recentă a rezultatelor care susțin, de asemenea, că eficacitatea Picato nu este menținută în timp, PRAC recomandă ca măsură de precauție suspendarea provizorie a autorizației de punere pe piață pe durata acestei reexaminări.

Motive pentru recomandarea provizorie a PRAC

Întrucât:

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, în special în ceea ce privește necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Picato (ingenol mebutat) și ținând cont de motivele invocate la articolul 116 din Directiva 2001/83/CE.
- PRAC a analizat informațiile de care dispune în prezent comitetul, din studiile clinice, rapoartele ulterioare punerii pe piață și studiile neclinice, cu privire la riscul de apariție a tumorilor cutanate în zona de tratament la pacienții tratați cu Picato (ingenol mebutat). De asemenea, PRAC a luat notă de cererea deținătorului autorizației de punere pe piață de retragere a autorizației de punere pe piață.
- PRAC a considerat îngrijorătoare dovezile de tumori cutanate maligne din toate datele disponibile despre ingenol mebutat, inclusiv dezechilibrul semnificativ statistic al tumorilor cutanate maligne asociate cu ingenol mebutat comparativ cu imiquimod, observate în rezultatele intermediare ale studiului LP0041-63 și confirmate de rezultatele finale ale studiului.
- PRAC a luat în considerare incertitudinile rămase cu privire la mecanismul unui efect de favorizare a tumorii de către ingenol.
- PRAC a luat notă de faptul că rezultatele studiilor recente susțin, de asemenea, că eficacitatea Picato nu este menținută în timp.
- Prin urmare, având în vedere îngrijorările din ce în ce mai mari cu privire la riscul sever de apariție a tumorilor cutanate posibil asociate cu Picato, PRAC recomandă ca măsură de

precauție provizorie ca pacienții să întrerupă tratamentul cu Picato pe durata acestei reexaminări.

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

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul recomandă suspendarea provizorie a autorizației de punere pe piață pentru Picato (ingenol mebutat).