

## **Anexo I**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

O potencial de Picato para induzir tumores de pele foi considerado durante a avaliação inicial do pedido de autorização de introdução no mercado. Em 2017, a informação do medicamento de Picato foi atualizada para refletir um excesso de tumores de pele (queratoacantoma (QA)) com mebutato de ingenol a 0,06 % em comparação com placebo.

Além disso, foi observado um desequilíbrio na incidência de tumores na zona de tratamento em diversos estudos para vários tipos de tumores de pele, incluindo carcinoma basocelular (CBC), doença de Bowen e carcinoma espinocelular (CEC) entre o mebutato de ingenol ou o seu éster relacionado desoxato de ingenol e os braços comparador ou placebo. Foram propostas várias explicações para estes desequilíbrios, não tendo sido possível retirar conclusões definitivas. No entanto, tendo em vista a possibilidade razoável de que os ésteres de ingenol possam estimular o crescimento de tumores em alguns doentes, foram impostos um ensaio controlado aleatorizado e um estudo de segurança não interventivo para caracterizar este risco e garantir a segurança a longo prazo. Foram manifestadas preocupações quanto à condução e finalização desse ensaio controlado aleatorizado num prazo razoável.

Tendo em conta a preocupação acima referida em relação ao risco potencial de um novo tumor de pele na zona de tratamento e à dificuldade de gerar dados apropriados para abordar a incerteza sobre este risco, o PRAC considerou que deve ser realizada uma revisão de todos os dados disponíveis, incluindo dos estudos em curso e do seu impacto sobre a relação benefício-risco de Picato na indicação autorizada.

Por conseguinte, em 3 de setembro de 2019, a CE iniciou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco de Picato (mebutato de ingenol) e emitisse uma recomendação quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado (AIM) deste medicamento. Além disso, a CE solicitou à Agência um parecer quanto à necessidade de medidas provisórias de proteção da saúde pública.

A recomendação atual diz apenas respeito às medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para o mebutato de ingenol, com base nos dados disponíveis neste momento. Estas medidas provisórias não afetam o resultado da análise em curso ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Picato (mebutato de ingenol) foi autorizado na UE no âmbito do procedimento centralizado em novembro de 2012 para o tratamento cutâneo da queratose actínica não-hiperqueratótica e não-hipertrófica em adultos. Picato 150 microgramas/grama gel é utilizado no rosto e no couro cabeludo, enquanto Picato 500 microgramas/grama gel é utilizado no tronco e nas extremidades. O potencial de Picato para induzir tumores de pele foi considerado durante a avaliação inicial do pedido de autorização de introdução no mercado e foi imposta à AIM a realização de um estudo para investigar o risco a longo prazo de CEC em comparação com o imiquimod (LP0041-63).

O PRAC considerou os dados de segurança finais deste estudo, bem como uma revisão cumulativa de todos os casos de tumores de pele em ensaios clínicos com mebutato de ingenol e dados sobre tumores de pele de ensaios clínicos aleatorizados com desoxato de ingenol e de relatórios pós-comercialização no mercado. O PRAC também considerou dados não clínicos sobre os mecanismos pelos quais Picato pode levar a um crescimento rapidamente acelerado de tumores ou a um aumento da sua incidência. Além disso, os dados de eficácia de um estudo publicado recentemente foram considerados no contexto da eficácia conhecida de Picato (Jansen, 2019).

A diferença estatística significativa na ocorrência de neoplasias cutâneas entre o mebutato de ingenol e o controle ativo (imiquimod) observada nos resultados intercalares do ensaio LP0041-63, é confirmada nos resultados finais (21 cancros *versus* 6), o que representa uma grande preocupação. Embora o titular da AIM sugira que essa diferença possa ser explicada pela eficácia intrínseca do imiquimod, uma possibilidade alternativa é que Picato falhe na prevenção de doenças malignas, porque promove neoplasias cutâneas ou porque, apesar da sua ação moderada na queratose actínica, não conduz ao objetivo esperado de prevenir o desenvolvimento de neoplasias cutâneas. Embora também tenha sido observada uma diferença entre o diclofenac e o imiquimod no ensaio LEIDA (Gollnick, 2019), a diferença foi mais limitada e o tempo até ao início é menos sugestivo, pois a diferença entre os dois braços surgiu numa fase posterior. Além disso, os dois ensaios não podem ser comparados diretamente.

Foi observada uma diferença estatística significativa na ocorrência de tumores de pele entre o desoxato de ingenol e o veículo numa análise agrupada de ensaios de 14 meses, com uma diferença de risco de 4,9 % (IC 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Isto deve-se a CBC, doença de Bowen e CEC. O desoxato de ingenol está estreitamente relacionado com o mebutato de ingenol, sendo o seu perfil de segurança considerado relevante para caracterizar o de Picato. O titular da AIM postulou que os resultados podem ser confundidos por uma tendência de biopsiar as lesões que reaparecem nos doentes tratados com desoxato de ingenol, porque estas lesões são percebidas como «resistentes ao tratamento», o que habitualmente suscita a realização de uma biópsia. Esta hipótese não pode ser excluída. No entanto, a estimulação do crescimento de tumores pelo desoxato de ingenol também pode ser uma explicação para o desequilíbrio observado.

Nos ensaios clínicos de seguimento de 8 semanas com mebutato de ingenol, controlados com veículo, não se observou qualquer diferença significativa na ocorrência de tumores cutâneos. No entanto, ao analisar uma área de tratamento maior, existe uma diferença estatística significativa numa análise agrupada de três ensaios clínicos que se deve ao desenvolvimento de QA em doentes com lesões graves provocadas pelo sol, observado no ensaio LP0105-1020. Nos ensaios clínicos controlados com veículo a longo prazo, não foi observada qualquer diferença significativa na ocorrência de neoplasias cutâneas, independentemente da duração do seguimento ou da área de superfície do tratamento. Reconhecendo que os cancros de pele permanecem eventos relativamente raros que podem ser difíceis de observar neste contexto, seria expectável que a remoção de lesões de QA, que se sabe serem pré-cancerígenas, pelo mebutato de ingenol reduzisse a ocorrência de cancros de pele em comparação com o braço do veículo. A ausência de tal efeito também pode sugerir que o mebutato de ingenol trata algumas lesões pré-cancerígenas de QA, mas também promove alguns tumores de pele, salvo interferência do viés de deteção acima mencionado.

Na vigilância pós-comercialização no mercado continua a ser notificado um número crescente de cancros de pele, principalmente CEC. Cumulativamente, foram notificados 84 cancros de pele. A maioria das neoplasias cutâneas notificadas foi observada menos de 4 meses após o tratamento com Picato, principalmente no caso da CEC. Apesar de a exposição dos doentes não ter sido estimada, tendo em consideração os 2,8 milhões de tratamentos administrados, este valor não parece ser superior às taxas basais conhecidas destas patologias.

Embora atualmente não possa ser identificado nenhum mecanismo claro para um efeito promotor de tumores do mebutato de ingenol, a expressão da proteína quinase C (PKC)/regulação negativa da expressão da PKC não pôde ser excluída.

Neste contexto, também se verifica que um estudo publicado recentemente fornece mais evidências sobre o nível de eficácia de Picato aos 3 meses (taxa de remoção de 67,3 %) e aos 12 meses (taxa de remoção de 42,9 %). É observada uma elevada taxa de recorrência. O PRAC observou que, neste estudo, a eficácia de Picato é inferior à de três tratamentos alternativos (terapia fotodinâmica (MAL-

PDT), imiquimod e fluorouracilo). Os autores referiram que não foram registados quaisquer eventos tóxicos inesperados. Embora se reconheça que o estudo provavelmente não tinha poder para avaliar neoplasias, com base nas incidências relatadas nos ensaios clínicos em que foram observadas neoplasias com ingenol, poderiam ser esperados casos de neoplasias. Além da terapia fotodinâmica, do imiquimod, do fluorouracilo e do diclofenac, o PRAC observou que, no caso de lesões isoladas, a crioterapia, a curetagem e a cirurgia excisional constituem opções alternativas eficazes ao mebutato de ingenol.

No total, estava disponível uma análise detalhada para 14 dos ensaios clínicos promovidos pelo titular da AIM e permanecem várias incertezas quanto ao efeito do possível viés de deteção, a um efeito de desmascaramento, ao efeito da atividade do imiquimod nos resultados do ensaio LP0041-63, ao tempo de retenção na pele humana e a um mecanismo para um efeito promotor de tumores do ingenol.

O PRAC observou que, em 9 de janeiro de 2020, o titular da AIM de Picato enviou um pedido à Comissão Europeia para retirar a sua autorização de introdução no mercado. O titular da AIM declarou que este pedido se baseia em motivos comerciais.

Tendo em consideração as preocupações crescentes em relação a um possível risco de tumor de pele associado ao Picato na zona de tratamento, incluindo os resultados finais do estudo LP0041-63 e entrando em conta com os resultados recentemente publicados que confirmam que a eficácia de Picato não é mantida ao longo do tempo, o PRAC recomendou, como medida de precaução, a suspensão provisória da autorização de introdução no mercado enquanto a revisão estiver em curso.

### **Fundamentos para a recomendação provisória do PRAC**

Considerando que

- o PRAC considerou o procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância, em particular no que diz respeito à necessidade de medidas provisórias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para Picato (mebutato de ingenol), tendo em conta os fundamentos referidos no artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.
- o PRAC reviu as informações de que o Comité dispõe atualmente de ensaios clínicos, relatórios pós-comercialização no mercado e estudos não clínicos, sobre o risco de tumor de pele na zona de tratamento em doentes tratados com Picato (mebutato de ingenol). o PRAC também observou a solicitação por parte do titular da AIM de retirar a autorização de introdução no mercado.
- o PRAC considerou preocupante a evidência de neoplasias cutâneas de todos os dados disponíveis com mebutato de ingenol, incluindo o desequilíbrio estatisticamente significativo nas neoplasias cutâneas com mebutato de ingenol em comparação com imiquimod, observado nos resultados intercalares do ensaio LP0041-63, e confirmado nos resultados finais do estudo.
- o PRAC considerou as restantes incertezas quanto a um mecanismo para um efeito promotor de tumores do ingenol.
- o PRAC observou que os resultados de estudos recentes confirmam que a eficácia de Picato não é mantida ao longo do tempo.
- por conseguinte, dadas as preocupações crescentes sobre o risco grave de tumor de pele possivelmente associado ao Picato, o PRAC recomendou provisoriamente, como medida de precaução enquanto a revisão estiver em curso, que os doentes deixem de ser tratados com Picato.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Picato (mebutato de ingenol) não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a suspensão provisória da autorização de introdução no mercado de Picato (mebutato de ingenol).