

**Anexo**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Desde a avaliação do pedido inicial de autorização de introdução no mercado de Picato, têm surgido preocupações de que possa induzir tumores cutâneos. Em 2017, a informação do medicamento de Picato foi atualizada para refletir um excesso de tumores cutâneos (queratoacantoma) com mebutato de ingenol a 0,06 % em comparação com placebo.

Além disso, foi observado um desequilíbrio na incidência de tumores na área de tratamento em diversos estudos para vários tipos de tumores cutâneos, 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. 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 cutâneo na área de tratamento e a dificuldade de gerar dados apropriados para abordar a incerteza sobre este risco, o PRAC considerou que devia ser realizada uma revisão de todos os dados disponíveis, incluindo dos estudos em curso e do seu impacto sobre a relação risco-benefício 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 risco-benefício de Picato (mebutato de ingenol) e emitisse uma recomendação quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação das autorizações de introdução no mercado deste medicamento.

### **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 (QA) não-hiperqueratótica e não-hipertrófica em adultos. A QA não tratada pode progredir para neoplasias cutâneas. 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. No entanto, desde a avaliação do pedido inicial de autorização de introdução no mercado, têm surgido preocupações de que Picato possa induzir tumores cutâneos. Por conseguinte, no momento da autorização de introdução no mercado inicial, foi imposta à AIM a realização de um ensaio para investigar o risco a longo prazo de CEC em comparação com imiquimod (LP0041-63).

O PRAC considerou os dados de segurança finais deste estudo, bem como uma revisão cumulativa de todos os casos de tumores cutâneos em ensaios clínicos com mebutato de ingenol e dados sobre tumores cutâneos 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).

O desequilíbrio estatisticamente significativo na ocorrência de neoplasias cutâneas, em particular de carcinoma espinocelular (CEC), entre o mebutato de ingenol e o controlo ativo (imiquimod) observado nos resultados intercalares do ensaio LP0041-63, é confirmado 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, seja 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. Além disso, o imiquimod não está indicado no tratamento de CEC, na qual sua eficácia ainda não foi demonstrada. Embora também tenha sido observado um desequilíbrio entre o diclofenac e o imiquimod no ensaio LEIDA (Gollnick, 2019), o desequilíbrio foi mais limitado 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. No braço de mebutato de ingenol do ensaio LP0041-63, ocorreram neoplasias cutâneas em doentes do sexo masculino com cerca de 70 anos, principalmente com tipos de pele II da escala de Fitzpatrick. Nenhum doente tinha um estado imunocomprometido.

Foi observado um desequilíbrio estatisticamente significativo na ocorrência de tumores cutâneos entre o desoxato de ingenol e o veículo numa análise agrupada de quatro 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. Considera-se que o desoxato de ingenol, estruturalmente muito próximo do mebutato de ingenol, tem uma atividade biológica semelhante à do 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, em áreas de tratamento de 25 cm<sup>2</sup>, não se observou qualquer diferença significativa na ocorrência de tumores cutâneos. No entanto, ao analisar uma área de tratamento maior, existe uma diferença estatisticamente significativa numa análise agrupada de três ensaios clínicos que se deve ao desenvolvimento de queratoacantoma 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 cancro 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 cancro de pele em comparação com o braço do veículo. Embora não se possa excluir o viés de deteção descrito acima, a ausência de tal efeito pode também sugerir que o mebutato de ingenol trata algumas lesões de QA pré-cancerígenas, mas também promove alguns tumores cutâneos.

Foi também postulado que o desequilíbrio observado nos tumores cutâneos pode estar ligado a lesões de CEC preexistentes desmascaradas quando a QA é efetivamente eliminada com o mebutato de ingenol. No entanto, se este mecanismo for assumido, seria observado um número crescente de casos de CEC nos grupos de mebutato de ingenol em comparação com os grupos de veículo logo após o tratamento, o que não foi o caso. Além disso, não foi observado nenhum efeito de «desmascaramento» com outros tratamentos de QA mais eficazes. Por último, apesar das limitações inerentes à combinação dos resultados de estudos com metodologias diferentes, observou-se um aumento das neoplasias cutâneas na área de tratamento após 4 meses nos grupos de mebutato de ingenol ou desoxato de ingenol em comparação com os grupos de veículo ou comparador. Por conseguinte, o PRAC considerou que qualquer efeito de desmascaramento não explicaria o desequilíbrio na ocorrência de tumores cutâneos.

Na vigilância pós-comercialização no mercado foram consistentemente notificados números crescentes de cancro 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 do 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. No entanto, os dados provenientes de casos pós-comercialização no mercado são difíceis de interpretar devido a um viés protopático. Além disso, é menos provável que sejam notificados eventos em associação com um tratamento que foi administrado há vários meses. Assim, a informação mais fiável deriva de ensaios controlados aleatorizados.

De um modo geral, não foi possível identificar fatores de risco a partir dos dados disponíveis que permitissem a discriminação dos doentes em categorias de baixo ou alto risco de tumores cutâneos específicos após a utilização de mebutato de ingenol.

Com base na estrutura química do mebutato de ingenol, não se pode excluir a possibilidade de ter propriedades pró-tumorigénicas. 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.

O PRAC observou que ainda existe alguma incerteza quanto ao possível efeito do viés de deteção, do desmascaramento da CEC, da atividade de imiquimod nos resultados do ensaio LP0041-63, no que diz respeito ao tempo de retenção na pele humana e ao mecanismo de um efeito promotor de tumores do ingenol. No entanto, tal como explicado acima, nenhum destes efeitos possíveis seria suficiente para explicar o desequilíbrio observado nos tumores cutâneos.

O PRAC também avaliou se as medidas permitiriam minimizar o risco para um nível aceitável. Contudo, com base nos dados disponíveis, o PRAC não conseguiu identificar tais medidas nem uma população de doentes para a qual o equilíbrio entre os riscos e os benefícios fosse mais favorável.

Tendo em conta as sérias preocupações quanto ao risco de tumor cutâneo associado a Picato na área de tratamento, incluindo os resultados finais do estudo LP0041-63, o facto de não ter sido possível identificar medidas adequadas de minimização do risco e tendo em conta a recente publicação de resultados que sustentam que a eficácia de Picato não é mantida ao longo do tempo, o PRAC considerou a relação risco-benefício de Picato desfavorável na sua indicação autorizada.

O PRAC observou os desafios expressos pelo grupo de trabalho de aconselhamento científico aquando da revisão de um protocolo de ensaio controlado aleatorizado proposto pelo titular da AIM para continuar a explorar o risco de neoplasia cutânea, questionando se seria viável devido à dimensão muito grande da amostra que seria necessária. O PRAC considerou que, devido às limitações inerentes

à conceção, estudos não aleatorizados não forneceriam dados significativos para responder às preocupações em causa.

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

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos a Picato (mebutato de ingenol).
- o PRAC reviu todas as informações disponíveis, de ensaios clínicos, relatórios pós-comercialização no mercado e estudos não clínicos, sobre o risco de tumores cutâneos na área de tratamento em doentes tratados com Picato (mebutato de ingenol).
- o PRAC considerou que as evidências sobre o risco de neoplasias cutâneas com mebutato de ingenol a partir de todos os dados disponíveis, incluindo o desequilíbrio estatisticamente significativo nas neoplasias cutâneas com mebutato de ingenol em comparação com imiquimod confirmado nos resultados finais do ensaio L0041-63, suscitaram graves preocupações de segurança.
- o PRAC também observou os resultados do estudo que sustentam a eficácia decrescente de Picato ao longo do tempo anteriormente observada.
- o PRAC não pôde identificar medidas para minimizar o risco de tumores cutâneos na área de tratamento para um nível aceitável.
- o PRAC não pôde identificar nenhum subgrupo de doentes no qual os benefícios do tratamento com Picato seriam superiores aos riscos.

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

O PRAC tomou nota da Decisão C(2020)856 (final) da Comissão, de 11 de fevereiro de 2020, que revoga a autorização de introdução no mercado de Picato a pedido do titular da AIM. Tendo em conta que a referida autorização de introdução no mercado foi revogada, não é recomendada qualquer ação regulamentar sobre a autorização de introdução no mercado.

### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

### **Conclusão geral**

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício de Picato não é favorável.

Tendo em conta a Decisão C(2020)856 (final) da Comissão, de 11 de fevereiro de 2020, que revoga a autorização de introdução no mercado de Picato a pedido do titular da AIM, não é recomendada qualquer ação regulamentar sobre a autorização de introdução no mercado.