

Anexo I

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Se consideró el potencial de Picato para inducir tumores cutáneos durante la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización inicial. En 2017, se actualizó la información sobre producto de Picato con el fin de reflejar un exceso de tumores cutáneos (queratoacantoma (QA)) con mebutato de ingenol 0,06 % en comparación con placebo.

Además, en varios estudios se apreció un desequilibrio en la incidencia de tumores en la zona de tratamiento, para una serie de tipos de tumores cutáneos que incluían el carcinoma basocelular (CBC), la enfermedad de Bowen y el carcinoma de células espinosas (CCE) entre los grupos con ingenol mebutato o el compuesto relacionado éster ingenol disoxato y los grupos con el comparador o placebo. Se propusieron varias explicaciones para estos desequilibrios y no fue posible llegar a conclusiones firmes. Sin embargo, a la vista de la posibilidad razonable de que los ésteres de ingenol puedan provocar tumores en algunos pacientes, se impuso la realización de un ensayo aleatorio controlado (EAC) y un estudio de seguridad no intervencional para caracterizar este riesgo y proporcionar una garantía sobre la seguridad a largo plazo. A continuación se planteó la preocupación por la realización y la finalización de este EAC dentro de un plazo razonable.

A la vista de esta preocupación con respecto al riesgo potencial de nuevos tumores cutáneos en la zona de tratamiento, y la dificultad para generar datos adecuados para abordar la incertidumbre sobre este riesgo, el PRAC consideró que se debería llevar a cabo una revisión de todos los datos disponibles, incluidos datos de estudios en curso, y su impacto sobre la relación riesgo/beneficio de Picato en la indicación autorizada.

El 03 de septiembre de 2019, la CE activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó que el PRAC evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores sobre la relación riesgo/beneficio de Picato (ingenol mebutato) y que emitiese una recomendación sobre si se debía mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de comercialización (AC). Asimismo, la CE solicitó que la Agencia emitiese su dictamen sobre si eran necesarias medidas provisionales para proteger la salud pública.

La recomendación actual se refiere únicamente a las medidas provisionales recomendadas por el PRAC con respecto a ingenol mebutato sobre la base de los datos disponibles en este momento. Estas medidas provisionales se entienden sin perjuicio del resultado del proceso de revisión en curso, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Picato (ingenol mebutato) fue autorizado en la UE bajo el procedimiento centralizado en noviembre de 2012 para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. Picato 150 microgramos/gramo de gel se usa en la cara y en el cuero cabelludo mientras que Picato 500 microgramos/gramo de gel se utiliza en el tronco y las extremidades. Durante la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización inicial se consideró el potencial de Picato para provocar tumores y en la AC se impuso la realización de un ensayo a fin de investigar el riesgo a largo plazo de CCE en comparación con imiquimod (LP0041-63).

El PRAC tuvo en cuenta los datos de seguridad definitivos de este estudio, así como una revisión acumulada de todos los casos de tumores cutáneos en ensayos clínicos con ingenol mebutato y los datos de tumores cutáneos de ensayos clínicos aleatorizados con ingenol disoxato y los precedentes de informes posteriores a la comercialización. El PRAC consideró también datos no clínicos sobre los mecanismos por los que Picato puede llevar a un crecimiento rápidamente acelerado o a una mayor incidencia de tumores. Además, se consideraron los datos de eficacia de un ensayo recientemente publicado en el contexto de la eficacia conocida de Picato (Jansen, 2019).

La diferencia estadística significativa en la aparición de tumores malignos cutáneos entre ingenol mebutato y el control activo (imiquimod) que se observó en los resultados provisionales del ensayo LP0041-63 se confirmó con los resultados definitivos (21 cánceres frente a 6), lo cual era una preocupación importante. Aunque el TAC sugiere que ello podría explicarse por una eficacia intrínseca de imiquimod, existe la posibilidad alternativa de que Picato no consiga prevenir los tumores malignos, bien porque provoque tumores malignos cutáneos o porque a pesar de su acción moderada sobre la queratosis actínica, esta no conduzca al objetivo previsto de prevenir el desarrollo de tumores cutáneos malignos. Aunque también se observó una diferencia entre diclofenaco e imiquimod en el ensayo LEIDA (Gollnick, 2019), la diferencia fue más limitada y el tiempo hasta la aparición es menos indicativo, ya que la diferencia entre los dos grupos apareció en una fase posterior, además de que ambos ensayos no se pueden comparar directamente.

Hubo una diferencia estadística significativa en la aparición de tumores cutáneos entre ingenol disoxato y el vehículo en un análisis agrupado de ensayos a 14 meses, con una diferencia de riesgo del 4,9 % (IC 95 %: 2,5 %; 7,3 %). Esta está causada por CBC, la enfermedad de Bowen y CCE. Ingenol disoxato está estrechamente relacionado con ingenol mebutato, y su perfil de seguridad se considera relevante para caracterizar el de Picato. El TAC postuló que los resultados pueden confundirse debido a una tendencia a lesiones de biopsias que reaparecen en los pacientes tratados con ingenol disoxato, porque estas lesiones se perciben como «resistentes al tratamiento», que rutinariamente da lugar a una biopsia. Aunque no debe excluirse esta hipótesis, la estimulación del crecimiento del tumor mediante ingenol disoxato podría explicar también el desequilibrio observado.

En ensayos clínicos de seguimiento a 8 semanas, controlados con vehículo, realizados con ingenol mebutato, no se apreció ninguna diferencia significativa en la aparición de tumores cutáneos. Sin embargo, cuando se considera una zona de tratamiento más amplia, existe una diferencia estadística significativa en un análisis agrupado de tres ensayos clínicos, causada por el desarrollo de QA en pacientes con graves quemaduras solares que se aprecia en el ensayo LP0105-1020. En los ensayos clínicos a largo plazo controlados con el vehículo, no se apreció una diferencia significativa en la aparición de tumores malignos cutáneos, independientemente de la duración del seguimiento o de la superficie de la zona objeto de tratamiento. A la vez que se reconoce que los cánceres cutáneos siguen siendo acontecimientos relativamente raros y que puede ser difícil observarlos en este contexto, la eliminación de las lesiones de queratosis actínica de las que se sabe que son precancerosas mediante ingenol mebutato debería reducir la aparición de cánceres cutáneos en comparación con el grupo con el vehículo. La ausencia de este efecto podría indicar también que ingenol mebutato trata algunas lesiones precancerosas de queratosis actínica, pero a su vez provoca algunos tumores cutáneos, a menos que intervenga el sesgo de detección mencionado antes.

A partir de la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han seguido notificando cifras cada vez mayores de cánceres cutáneos, especialmente CCE. En términos acumulativos, se han notificado 84 cánceres cutáneos. La mayoría de los tumores malignos cutáneos notificados se observaron menos de 4 meses después del tratamiento con Picato, especialmente en el caso de CCE. Aunque no se estimó la exposición del paciente, considerando la estimación de 2,8 millones de ciclos de tratamiento administrados, esto no parece superior a las tasas de fondo conocidas de estas patologías.

Aunque no se pudo identificar un mecanismo claro en la actualidad para un efecto de ingenol mebutato que provoque el tumor, no se pudo descartar la proteína quinasa C (PKC)/la disminución de la expresión de la PKC.

En este contexto, se señala también que un estudio publicado recientemente proporciona ulteriores evidencias sobre el nivel de eficacia de Picato a los 3 meses (eliminación del 67,3 %) y a los 12 meses (eliminación del 42,9 %). Se observa una elevada tasa de recurrencia. El PRAC señaló que en este estudio la eficacia de Picato es inferior a la de 3 tratamientos alternativos (terapia fotodinámica (MAL-

PDT), imiquimod y fluorouracilo). Los autores señalaron que no se habían notificado acontecimientos tóxicos imprevistos. Pese a reconocer que el estudio probablemente no estaba habilitado para evaluar tumores malignos, sobre la base de las incidencias notificadas en los ensayos clínicos en los que se han observado tumores malignos con ingenol, se podrían haber previsto casos de tumores malignos. Además de la terapia fotodinámica, imiquimod, fluorouracilo y diclofenaco, el PRAC señaló que en el caso de lesiones aisladas la crioterapia, el curetaje y la cirugía de escisión constituyen opciones alternativas eficaces frente a ingenol mebutato.

En total se dispuso de un análisis detallado de 14 de los ensayos clínicos promovidos por el TAC y persisten una serie de incertidumbres respecto al efecto de un posible sesgo de detección, un efecto de desenmascaramiento, el efecto de la actividad de imiquimod en el hallazgo de LP0041-63, el tiempo de retención en la piel humana y el mecanismo para un efecto de ingenol que provoque el tumor.

El PRAC señaló que el 9 de enero de 2020 el TAC de Picato envió una solicitud a la Comisión Europea para retirar su autorización de comercialización. El TAC declaró que esta solicitud estaba basada en motivos comerciales.

Considerando las crecientes inquietudes en relación con un posible riesgo de tumor cutáneo en la zona de tratamiento asociado a Picato, incluidos los resultados definitivos del estudio LP0041-63, y teniendo en cuenta la reciente publicación de resultados que respaldan aún más que la eficacia de Picato no se mantiene a la larga, el PRAC recomendó con carácter cautelar la suspensión provisional de la autorización de comercialización mientras prosigue la revisión.

Fundamentos de la recomendación provisional del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia, en particular en relación con la necesidad de adoptar medidas provisionales en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Picato (ingenol mebutato) y teniendo en cuenta los motivos establecidos en el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.
- El PRAC revisó la información actualmente a disposición del Comité, a partir de ensayos clínicos, de informes posteriores a la comercialización y de estudios no clínicos, sobre el riesgo de tumor cutáneo en la zona de tratamiento en pacientes tratados con Picato (ingenol mebutato). El PRAC tomó asimismo nota de la solicitud del TAC de retirar la AC.
- El PRAC consideró preocupantes las evidencias de tumores malignos cutáneos a partir de todos los datos disponibles con ingenol mebutato, incluido el desequilibrio estadísticamente significativo en tumores cutáneos malignos con ingenol mebutato en comparación con imiquimod observado en los resultados provisionales del ensayo LP0041-63, y confirmado en los resultados definitivos del estudio.
- El PRAC consideró las incertidumbres restantes en relación con un mecanismo para un efecto de ingenol que provoque el tumor.
- EL PRAC señaló que los resultados de un estudio reciente respaldan aún más que la eficacia de Picato no se mantiene a la larga en el tiempo.
- Por lo tanto, dada la creciente preocupación en relación con el riesgo grave de tumor cutáneo posiblemente asociado a Picato, el PRAC recomendó provisionalmente, como precaución y mientras continúa la revisión, que los pacientes no sigan siendo tratados con Picato.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio/riesgo de Picato (ingenol mebutato) no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la suspensión provisional de la autorización de comercialización de Picato (ingenol mebutato).