

Anexo
Conclusiones científicas

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

Desde la primera evaluación de la solicitud de autorización de comercialización de Picato, ha habido preocupación porque pueda provocar tumores cutáneos. En 2017, se actualizó la información del producto sobre Picato para reflejar un exceso de tumores cutáneos (queratoacantoma (QA)) con mebutato de ingenol 0,06 % en comparación con placebo.

Además, en varios estudios se observó una diferencia 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 escamosas (CCE) entre los grupos de mebutato de ingenol o el compuesto relacionado éster disoxato de ingenol y los del comparativo o el placebo. Se propusieron varias explicaciones para estas diferencias 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 aleatorizado controlado (EAC) y un estudio de seguridad no intervencional para determinar este riesgo y ofrecer una garantía sobre la seguridad a largo plazo. A continuación surgió la preocupación por la realización y la finalización de este EAC en un plazo razonable.

Teniendo en cuenta esta preocupación 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 en la relación riesgo/beneficio de Picato en la indicación autorizada.

El 3 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 estas cuestiones en la relación riesgo/beneficio de Picato (mebutato de ingenol) y que emitiese una recomendación sobre si se debía mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Picato (mebutato de ingenol) fue autorizado en la UE bajo el procedimiento centralizado en noviembre de 2012 para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica (QA) no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. La QA no tratada puede evolucionar a tumores cutáneos malignos. 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. Sin embargo, desde la evaluación inicial de la solicitud de autorización de comercialización, han surgido preocupaciones por el hecho de que Picato pueda provocar tumores cutáneos. Por lo tanto, en el momento de la autorización inicial de comercialización, en la AC se impuso la realización de un ensayo que se investigase 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 mebutato de ingenol y los datos de tumores cutáneos de ensayos clínicos aleatorizados con disoxato de ingenol y los precedentes de informes posteriores a la comercialización. El PRAC consideró también datos no clínicos sobre los mecanismos por los que Picato podría 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 estadísticamente significativa en la aparición de tumores malignos cutáneos, especialmente el carcinoma de células escamosas (CCE), entre el mebutato de ingenol y el control activo (imiquimod) que se observó en los resultados provisionales del ensayo LP0041-63 se confirmó

en los resultados definitivos (21 cánceres frente a 6), lo cual genera una gran preocupación. Aunque el TAC sugiere que esto podría explicarse por una eficacia intrínseca de imiquimod, existe también la posibilidad 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, no logre el objetivo esperado de prevenir el desarrollo de tumores malignos cutáneos. Además, el imiquimod no está indicado para el tratamiento del CCE, en el que su eficacia está por demostrar. 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, ambos ensayos no pueden compararse directamente. En el grupo de mebutato de ingenol del ensayo LP0041-63, los tumores malignos cutáneos se produjeron en pacientes varones con una edad aproximada de 70 años, principalmente con el tipo II cutáneo de Fitzpatrick. Ningún paciente ha mostrado un estado de inmunodepresión.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de tumores cutáneos entre disoxato de ingenol y el vehículo en un análisis agrupado de cuatro ensayos de 14 meses de duración, con una diferencia de riesgo del 4,9 % (IC 95 %: 2,5 %; 7,3 %). Esta está causada por CBC, enfermedad de Bowen y CCE. Se considera que el disoxato de ingenol, estrechamente relacionado estructuralmente con el mebutato de ingenol, tiene una actividad biológica similar a la del mebutato de ingenol, y su perfil de seguridad se considera relevante para determinar 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 el disoxato de ingenol, porque estas lesiones se perciben como «resistentes al tratamiento», que rutinariamente da lugar a una biopsia. Sin embargo, aunque no puede descartarse esta hipótesis, la estimulación del crecimiento de tumores por el disoxato de ingenol podría explicar también la diferencia observada.

En ensayos clínicos de seguimiento controlados con vehículo y de 8 semanas de duración realizados con mebutato de ingenol en zonas de tratamiento de 25 cm², no se observó ninguna diferencia significativa en la aparición de tumores cutáneos. Sin embargo, cuando se considera una zona de tratamiento más amplia, existe una diferencia estadísticamente significativa en un análisis agrupado de tres ensayos clínicos, causada por el desarrollo de QA en pacientes con graves quemaduras solares que se observan en el ensayo LP0105-1020. En los ensayos clínicos a largo plazo controlados con el vehículo, no se apreció ninguna 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 podría ser difícil observarlos en este contexto, la eliminación de las lesiones de QA que se sabe que son precancerosas mediante mebutato de ingenol debería reducir la aparición de cánceres cutáneos en comparación con el grupo del vehículo. Si bien no puede descartarse el sesgo de detección anteriormente descrito, la ausencia de tal efecto podría también sugerir que el mebutato de ingenol trata en cierta medida algunas lesiones de QA precancerosas, pero también favorece algunos tumores cutáneos.

También se consideró que la diferencia observada en los tumores cutáneos puede deberse a que existan lesiones de CCE previas no desenmascaradas, una vez que la QA se haya eliminado de manera eficaz con el mebutato de ingenol. Sin embargo, suponiendo que este fuera el mecanismo, se observaría un aumento del número de CCE en los grupos de mebutato de ingenol en comparación con los grupos de vehículo poco después del tratamiento, lo que no era el caso. Además, no se observó ningún efecto de «desenmascaramiento» con otros tratamientos más eficaces para la QA. Por último, a pesar de las limitaciones inherentes a la combinación de los resultados de estudios con diferentes metodologías, se observó un aumento de los tumores cutáneos malignos en la zona de tratamiento al cabo de 4 meses en los grupos de mebutato de ingenol o de disoxato de ingenol en comparación con

los grupos de vehículo o comparativos. Por lo tanto, el PRAC consideró que ningún efecto de desenmascaramiento explicaría la diferencia en la aparición de tumores cutáneos.

En la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han seguido notificando cifras cada vez mayores de cánceres cutáneos, especialmente CCE. Acumulativamente, 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 calculó la exposición del paciente, considerando la estimación de 2,8 millones de ciclos de tratamiento administrados, esto no parece superior a las tasas históricas conocidas de estas patologías. Sin embargo, los datos de los casos posteriores a la comercialización son difíciles de interpretar debido al sesgo protopático. Además, es menos probable que se notifiquen acontecimientos relacionados con un tratamiento administrado hace varios meses. Por lo tanto, la información más fiable procede de los ensayos controlados aleatorizados.

En general, a partir de los datos disponibles no se pudieron identificar factores de riesgo que permitieran discriminar a los pacientes por categorías de bajo o alto riesgo de tumores cutáneos específicos tras el uso de mebutato de ingenol.

Sobre la base de la estructura química del mebutato de ingenol, no puede excluirse la posibilidad de que pueda tener propiedades pro-tumorígenas. Aunque no se ha podido identificar en la actualidad un mecanismo claro para un efecto de ingenol mebutato que provoque el tumor, no se ha podido 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 más 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 inesperados. 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 al mebutato de ingenol.

El PRAC señaló que se mantiene cierta incertidumbre en relación con el posible efecto de sesgo en la detección, en el desenmascaramiento de los CCE, de la actividad de imiquimod en los resultados del LP0041-63, respecto al tiempo de retención en la piel humana y al mecanismo del efecto favorecedor de tumores del ingenol. Sin embargo, como se ha explicado anteriormente, ninguno de estos posibles efectos bastaría para explicar el desequilibrio observado en los tumores cutáneos.

El PRAC también evaluó si las medidas permitirían minimizar el riesgo hasta un nivel aceptable. Sin embargo, sobre la base de los datos disponibles, el PRAC no pudo identificar tales medidas ni una población de pacientes en la que el equilibrio de beneficios y riesgos sería más favorable.

Teniendo en cuenta las graves preocupaciones relativas al riesgo de tumores cutáneos en la zona de tratamiento en asociación con Picato, incluidos los resultados finales del estudio LP0041-63, de que no se podían identificar medidas adecuadas para la minimización del riesgo, y teniendo en cuenta la reciente publicación de los resultados que avalan que la eficacia de Picato no se mantiene en el tiempo, el PRAC consideró que la relación riesgo/beneficio de Picato es desfavorable en su indicación autorizada.

El PRAC señaló las dificultades manifestadas por el grupo de trabajo de asesoramiento científico al revisar un protocolo de ensayo controlado y aleatorizado propuesto por el TAC para analizar más a

fondo el riesgo de tumores cutáneos malignos y cuestionar si sería factible debido al gran tamaño muestral que se necesitaría. El PRAC consideró que, debido a las limitaciones inherentes al diseño, los estudios no aleatorizados no proporcionarían datos significativos en relación con las preocupaciones en cuestión.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Picato (mebutato de ingenol).
- El PRAC revisó toda la información disponible actualmente, a partir de los ensayos clínicos, de informes posteriores a la comercialización y de estudios no clínicos, sobre el riesgo de tumores cutáneos en la zona de tratamiento en los pacientes tratados con Picato (mebutato de ingenol).
- El PRAC consideró que las pruebas sobre el riesgo de tumores cutáneos malignos con mebutato de ingenol de todos los datos disponibles, incluida la diferencia estadísticamente significativa en los tumores malignos con mebutato de ingenol en comparación con imiquimod confirmada en los resultados finales del ensayo LP0041-63, han planteado graves preocupaciones relacionadas con la seguridad.
- El PRAC también señaló los resultados de estudios que avalaban la reducción previamente observada de la eficacia de Picato con el tiempo.
- El PRAC no pudo identificar medidas para minimizar el riesgo de tumores cutáneos en la zona de tratamiento hasta un nivel aceptable.
- El PRAC no pudo identificar ningún subgrupo de pacientes en los que el beneficio del tratamiento con Picato superaría a sus riesgos.

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

El PRAC ha tomado nota de la Decisión C(2020)856 (final) de la Comisión, de 11 de febrero de 2020, por la que se retira la autorización de comercialización de Picato a petición del titular de la autorización de comercialización. Teniendo en cuenta que se ha retirado la autorización de comercialización, no se recomienda ninguna medida reglamentaria sobre la autorización de comercialización.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio/riesgo de Picato no es favorable.

Teniendo en cuenta la Decisión C(2020)856 (final) de la Comisión, de 11 de febrero de 2020, por la que se retira la autorización de comercialización de Picato a petición del TAC, no se recomienda ninguna medida reglamentaria sobre la autorización de comercialización.