

Ingenol mebutato:

suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso

▼Picato®

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado, de acuerdo con la EMA, que el PRAC se encuentra actualmente evaluando el riesgo de cáncer cutáneo asociado a la administración de ▼Picato®. Como medida de precaución mientras finaliza dicha evaluación, ha considerado necesario suspender la comercialización del medicamento y establecer las siguientes recomendaciones:

- » No iniciar nuevos tratamientos y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.
- » Informar detalladamente a los pacientes tratados con ▼Picato® para que ante la aparición de nuevas lesiones cutáneas consulten a su médico.
- » No dispensar este medicamento e informar a los pacientes de que deben acudir a su médico.
- » Los pacientes que estén utilizando actualmente ▼Picato® deben suspender su aplicación y consultar a su médico.

La AEMPS, en coordinación con la EMA y el resto de agencias nacionales europeas, ha informado de que el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC por sus siglas en inglés) ha monitorizado el perfil de riesgo de ▼Picato® desde su autorización y, en concreto, el riesgo potencial de desarrollo de cáncer cutáneo asociado a la administración de este medicamento. Actualmente se encuentra evaluando tanto los datos más recientes como la información acumulada relacionada con dicho riesgo. Los datos en revisión son los procedentes de ensayos clínicos, estudios no clínicos y notificación de sospechas de reacciones adversas.

▼Picato®, cuyo principio activo es ingenol mebutato, es un medicamento tópico indicado para el tratamiento de la

queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. El medicamento está autorizado desde 2012 y se comercializa en dos dosis, 150 microgramos/gramo de gel (para administración en cara y cuero cabelludo) y 500 microgramos/gramo de gel (para administración en tronco y extremidades).

En la actualidad, la información más relevante en relación con la mencionada evaluación es la siguiente:

- En un ensayo clínico llevado a cabo durante 3 años de seguimiento en 484 pacientes los resultados han mostrado un mayor número de casos de carcinoma de células escamosas en el grupo de tratados con ingenol mebutato frente al grupo de tratados con imiquimod (3,3 % vs. 0,4% respectivamente).

- Agrupando los resultados de 3 ensayos clínicos con 8 semanas de seguimiento realizados en 1.262 pacientes, han mostrado un mayor desarrollo de tumores cutáneos aquellos tratados con ingenol mebutato frente al grupo de tratados con un vehículo (gel sin sustancia activa) (1% vs. 0,1% respectivamente).

- Reuniendo los resultados de 4 ensayos clínicos realizados con ingenol disoxato¹ sobre un total de 1.234 pacientes se muestra un mayor número de tumores cutáneos (entre los que se incluyen carcinomas de células basales, enfermedad de Bowen y carcinoma de células escamosas) en el grupo de pacientes tratados con disoxato frente al grupo de tratados con un vehículo (7,7% vs. 2,9% respectivamente).

1 El ingenol disoxato y el ingenol mebutato tienen el mismo componente terapéutico (ingenol) diferenciándose solo en el éster. Por lo tanto, los datos observados con ingenol disoxato se consideran relevantes para la evaluación del perfil de seguridad de ingenol mebutato. No existen medicamentos comercializados con ingenol disoxato.

- Siguen existiendo incertidumbres en torno al mecanismo de acción por el cual el medicamento podría intervenir en el desarrollo de tumores cutáneos, así como la influencia de un posible efecto protector de imiquimod y posibles sesgos de falta

de enmascaramiento en algunos estudios.

- Revisando los resultados de un estudio publicado recientemente se constata que la eficacia de ▼Picato® es moderada y no mantenida en el

tiempo (cifran los niveles de eficacia a los 3 y a los 12 meses de tratamiento en el 67,3% y 42,9%, respectivamente). Asimismo estos resultados sitúan al medicamento por debajo de los otros tres tratamientos alternativos utilizados.

Recomendaciones

En base a estos datos, y puesto que actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo asociado a los ésteres

de ingenol, el PRAC ha concluido que la relación beneficio-riesgo de ▼Picato® resulta desfavorable considerando necesario suspender la autorización

de comercialización del medicamento. Esta decisión se ha adoptado como medida de precaución en tanto en cuanto finaliza la evaluación en curso.

Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿Qué notificar?

Se deben notificar las sospechas de RAM:

Con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

Principalmente las RAM 'graves' (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

Con medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

Las que sean consecuencia de 'errores de medicación', que ocasionen daño en el paciente,

Las originadas por 'interacciones' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.

2 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ▼Picato (ingenol mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso. Nota MUH (FV) nº 01/2020, 17 enero 2020. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguimiento/2020/docs/NL_MUH_FV-1-2020-Picato.pdf?x61259 (consultado 3 de febrero de 2020).

3 Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA *et al.* Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2019; 380 (10): 935-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1811850.