

INFORME  
D'AVALUACIÓ  
COMPARADA  
I DICTAMEN  
**PHF-APC\***  
N.5/2013



# Sinecatequina

**Indicació avaluada:** tractament cutani de berrugues genitals externes i perianals (*Condylomata acuminata*) en pacients immunocompetents a partir de 18 anys

**COMPARADORS:** podofil-lotoxines, imiquimod

## Punts clau

- Sinecatequina és un extracte de fulles de te verd el mecanisme d'acció del qual és desconegut.
- No existeixen comparacions directes enfront de podofil-lotoxines i imiquimod, que són els tractaments farmacològics actualment disponibles per al maneig de les berrugues genitals externes i perianals.
- L'eficàcia i seguretat de sinecatequina no ha estat establerta en pacients immunocompromesos.
- Sinecatequina requereix una major freqüència d'aplicació (3 vegades al dia) que les opcions actualment disponibles (podofil-lotoxina i imiquimod).

**Paraules clau:** berrugues genitals externes, berrugues perianals, papil·lomavirus, extracte de te verd

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Veregen® Bial Industrial Farmaceutica, S.A.  
100mg/g pomada 15 g

### EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Monopalmitoesterat de propilenglicol

### CODI ATC

D06BB

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Reconeixement mutu

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Febrer 2011

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

### DATA D'AVALUACIÓ

Gener 2013

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut



## Lloc en la terapèutica

La infecció per papil·lomavirus és la malaltia de transmissió sexual més prevalent, la manifestació clínica més freqüent de la qual són les berrugues genitals externes o venèries (condiloma acuminat) localitzades generalment al penis, anus o zona perianal (en l'home) i, a la vulva o vagina (en la dona). Si no es tracten, les lesions poden desaparèixer espontàniament, romandre o augmentar en mida i nombre. L'objectiu del tractament és que les lesions visibles desapareguin. No està indicat tractar les infeccions subclíniques<sup>1</sup>.

Els fàrmacs autoadministrables utilitzats per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals són podofil·lotoxina i imiquimod. No hi ha estudis comparatius entre ells<sup>2</sup>.

Sinecatequina al 10% ha mostrat millors resultats que placebo en tres assajos clínics publicats<sup>3-5</sup>. En els assajos clínics en els quals es va mesurar la desaparició de les berrugues (basals i noves), les diferències van ser significatives respecte a placebo<sup>4,5</sup>. Tanmateix, en

l'assaig en el qual es va mesurar la desaparició de les berrugues basals, no es van obtenir diferències significatives<sup>3</sup>.

Quant a la incidència de recaiguda visual de les berrugues els resultats van ser pitjors amb sinecatequina que amb placebo, tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa.<sup>3-5</sup>

Les dades disponibles no suggereixen un millor perfil de seguretat<sup>2,6</sup>, a tots els estudis els falta una anàlisi completa d'efectes adversos<sup>2</sup>. L'experiència d'ús al nostre entorn és menor, requereix una freqüència d'aplicació del producte major i el seu cost és molt superior a imiquimod i, sobretot, a podofil·lotoxina.

**Amb l'evidència disponible actualment, no es pot recomanar l'ús de sinecatequina en substitució de les teràpies establertes per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals (podofil·lotoxina i imiquimod).**

# Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

## Indicacions aprovades<sup>7</sup>

Tractament cutani de berrugues genitals externes i perianals (*condiloma acuminat*) en pacients immuno-competents a partir de 18 anys.

## Mecanisme d'acció<sup>7</sup>

Es desconeix el mecanisme d'acció de l'extracte de fulles de te verd. Tal com es mostra en els estudis no clínics, l'extracte de fulles de te verd actua inhibint el creixement dels queratinòcits activats mitjançant efectes antioxidants a la zona d'aplicació. Es desconeix la significació clínica d'aquestes troballes.

## Dades farmacocinètiques<sup>7</sup>

Actua localment. La farmacocinètica de l'extracte de fulles de te verd aplicat tòpicament no ha estat prou caracteritzada fins a aquest moment. Les dades d'un estudi de farmacocinètica humana suggereixen que l'exposició sistèmica a les sinecatequines després de la repetida aplicació tòpica de la pomada sembla ser menor que l'observada després de prendre una dosi única de 400 ml de te verd.

## Posologia i forma d'administració<sup>7</sup>

S'ha d'aplicar tres vegades al dia en totes les berrugues de la part genital externa i perianal fins a la completa desaparició de totes elles, no superant, tan-

mateix, més de 16 setmanes en total, malgrat que es desenvolupin noves berrugues durant el període de tractament.

S'ha d'aplicar una petita quantitat de pomada a cada berruga amb els dits, untant la berruga per assegurar que estigui completament coberta i deixant una capa fina de pomada sobre les berrugues (màxim 250 mg en total, corresponent a 0,5 cm de pomada).

Aplicar només en les àrees afectades; s'ha d'evitar l'aplicació dins de la vagina, uretra o anus.

Si s'oblida una dosi, el pacient ha de continuar amb el règim normal de tractament.

Es recomana rentar-se les mans abans i després de l'aplicació de la pomada. No és necessari eliminar la pomada de l'àrea tractada abans de la següent aplicació.

La pomada s'ha d'eliminar de l'àrea tractada abans de l'activitat sexual.

Les pacients que estiguin utilitzant tampons s'han de col·locar el tampó abans d'aplicar la pomada.

Ha de conservar-se a una temperatura inferior a 25°C i una vegada obert l'envàs, s'ha d'utilitzar en les 6 setmanes següents.

## Dades d'eficàcia

L'eficàcia de sinecatequina en el tractament de berrugues genitals externes i perianals s'ha avaluat en tres assajos clínics multicèntrics, aleatoris, cegament doble i comparat amb placebo (Taula 1). No s'ha comparat amb les alternatives terapèutiques (podofil·lotoxina i imiquimod). La variable principal d'eficàcia mesurada va ser el percentatge de pacients en què s'observa la desaparició completa de les berrugues basals<sup>3</sup> o la desaparició de les berrugues basals i noves<sup>4,5</sup>. En tots els estudis es van incloure homes i dones majors de 18 anys, amb 2-30 berrugues externes anogenitals i una àrea d'afectació entre 12-600 mm<sup>2</sup>. La durada dels

assajos va ser de 12 setmanes<sup>3</sup> i 16 setmanes<sup>4,5</sup>. Per a la determinació de l'índex de recurrències, els pacients en els quals es va observar la desaparició completa de les berrugues van seguir un període de seguiment lliure de tractament de 12 setmanes de durada. En dos estudis<sup>4,5</sup> es van excloure els pacients VIH+, afectant la validesa externa dels assajos, ja que es tracta de pacients amb una alta prevalença de berrugues genitals.

Es valoren només els resultats obtinguts amb la presentació de sinecatequina al 10% per ser l'única comercialitzada a Espanya.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Objectiu principal	Població	Intervenció
Gross et al., 2007	Assaig clínic, cegament doble, comparat amb placebo. 12 setmanes de durada +12 setmanes de seguiment	Avaluar l'eficàcia i seguretat de l'extracte de te verd (10% i 15%) en el tractament de berrugues genitals externes	Homes i dones, majors de 18 anys, amb 2- 30 berrugues genitals externes clínicament diagnosticades	Aleatorització 2:1 (tractament actiu: placebo) Extracte al 10% 3 vegades al dia (n=79) Extracte al 15% 3 vegades al dia (n=80) Placebo 3 vegades al dia (n=83)
Stockfleth et al., 2008	Assaig clínic, cegament doble, comparat amb placebo. Tractament durant 16 setmanes màxim +12 setmanes de seguiment	Avaluar l'eficàcia i seguretat de l'extracte de te verd (10% i 15%) en el tractament de berrugues genitals externes en pacients immunocompetents	Homes i dones, majors de 18 anys, amb 2- 30 berrugues genitals externes clínicament diagnosticades	Aleatorització 2:2:1 Extracte al 10% 3 vegades al dia (n=201) Extracte al 15% 3 vegades al dia (n=199) Placebo (n=103)
Tatti et al., 2008	Assaig clínic, cegament doble, comparat amb placebo. Tractament durant 16 setmanes màxim +12 setmanes de seguiment	Avaluar l'eficàcia clínica de les sincatequines tòpiques en el tractament de berrugues genitals externes i perianals	Homes i dones, majors de 18 anys, amb 2-30 berrugues genitals externes clínicament diagnosticades	Aleatorització 2:2:1 Extracte al 10% 3 vegades al dia (n=202) Extracte al 15% 3 vegades al dia (n=196) Placebo (n=104)

Taula 2. Resultats d'eficàcia

Assaig	Percentatge d'eficàcia			
	Placebo		Sincatequina 10%	
Ref. 3	37,3 %		46,8 % P=0,2290	
	Homes 40,5%	Dones 34,1%	Homes 53,8%	Dones 39,5%
Ref. 4	37,3 %		50,8 % P=0,0280	
	Homes 34,4%	Dones 41,5%	Homes 43,1%	Dones 60,5%
Ref. 5	33,7 %		56,3 % P<0,001	
	Homes 23,2%	Dones 45,8%	Homes 48,0%	Dones 64,9%

En l'assaig de Gross et al.<sup>3</sup>, es van incloure 242 pacients (125 homes (H) i 117 dones (D)). El resultat amb sincatequina 10% no va ser significativament més eficaç que amb placebo (53,8% H i 39,5% D versus 40,5% H i 34,1% D), segons es va determinar per la desaparició visual completa de les berrugues genitals externes i perianals basals (Taula 2). Quant a la incidència de recurrència visual a les 12 setmanes va ser de l'11,8% amb sincatequina 10% versus 10,3% amb placebo. No es van observar recurrències en dones a cap de les dues branques.

En l'assaig d'Stockfleth et al.<sup>4</sup> es van incloure 503 pacients (277 H i 226 D). El resultat amb sincatequina 10% va ser significativament més eficaç que amb pla-

cebo (43,1% H i 60,5% D versus 34,4% H i 41,5% D), segons es va determinar per una desaparició visual completa de totes les berrugues genitals externes i perianals, sent millor la resposta en dones (Taula 2). Tanmateix, segons una segona anàlisi de casos observats (OC) sobre els pacients que van completar les 16 setmanes de tractament, la pomada al 10% no va mostrar ser significativament superior a placebo. La incidència de recurrències va ser del 4,1% per a sincatequina 10% enfront del 2,6% per a placebo, mentre que la incidència d'aparició de noves berrugues va ser del 5,1% i del 2,6% per a sincatequina 10% i placebo, respectivament<sup>2</sup>.

En l'assaig de Tatti et al.<sup>5</sup>, es van incloure 502 pacients (258 H i 244 D). El resultat amb sincatequina 10% va ser significativament més eficaç que amb placebo (48% H i 64,9% D versus 23,2% H i 45,8% D), segons es va determinar per una desaparició visual completa de totes les berrugues genitals externes i perianals, sent millor la resposta en dones (Taula 2). La incidència de recurrències va ser del 8,3% per a sincatequina 10% enfront del 8,8% per a placebo<sup>5</sup>. En una metanàlisi posterior<sup>2</sup> es recull una incidència de recurrències amb sincatequina 10% del 10,7% per al mateix assaig. La incidència d'aparició de noves berrugues va ser del 8,3% en el grup de sincatequina 10% mentre que no es va observar l'aparició de cap berruga nova en el grup de placebo<sup>2</sup>.

## Dades de seguretat<sup>7</sup>

En estudis clínics pivotals, 400 subjectes van ser exposats a sinecatequina 10% per via cutània. Les reaccions adverses notificades amb major freqüència van ser reaccions cutànies locals i reaccions a la zona d'aplicació. En total, el 83,5% dels pacients van experimentar tals reaccions adverses. Les reaccions locals van ser d'intensitat lleu en un 24,8% i d'intensitat moderada en un 32,0% (36,3% en homes i 27,1% dones); es van notificar reaccions adverses greus en un 26,8% dels pacients com a mínim una vegada durant el tractament (20,8% homes/ 33,5% dones). El percentatge de subjectes amb almenys una reacció local greu relacionada amb el tractament va ser del 26,3% en subjectes amb berrugues només als genitals, 23,1% en subjectes amb berrugues anals i 32,6% en subjectes amb berrugues anals i genitals.

### Reaccions adverses<sup>7</sup>

Les reaccions adverses més freqüents notificades en tots els estudis són:

**Molt freqüents (≥ 10%)** reaccions locals a la zona d'aplicació, com eritema, pruija, irritació/coïssor, dolor, úlcera, edema, induració i vesícules. La intensitat màxima de les reaccions locals es va observar durant les primeres setmanes de tractament, amb un pic màxim entre la segona i la quarta setmana i si són lleus no precisen retirar el tractament.

### Freqüents (≥ 1% a <10%)

Reaccions locals a la zona d'aplicació, tals com a exfoliació, supuració, sagnat i inflor.

Limfadenitis / limfoadenopatia.

Fimosi.

La relació de totes les reaccions adverses notificades pot consultar-se a la fitxa tècnica del producte<sup>7</sup>.

### Contraindicacions<sup>7</sup>

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions<sup>7</sup>

- Evitar contacte amb ulls, fosses nasals, llavis i boca.
- No aplicar sobre ferides obertes, pell enflocada o inflamada.

- No ha estat avaluat per al tractament de berrugues uretrals, intravaginals, cervicals, rectals o intraanals i no s'hauria d'usar en aquests casos.
- Les dones amb berrugues genitals a la regió vulvar han d'utilitzar la pomada amb precaució perquè s'associa amb major freqüència a reaccions locals adverses greus. Ha d'evitar-se l'aplicació accidental dins de la vagina i, en cas de produir-se, eliminar immediatament la pomada rentant amb aigua temperada i sabó suau.
- Els homes no circumcidats que estiguin rebent tractament per a berrugues situades sota del prepuci han de retreure aquest i rentar l'àrea diàriament per prevenir la fimosi. Si apareguessin signes primerencs de constricció (p. ex. ulceració, induració, o augment en la dificultat de retreure el prepuci), s'ha de detenir el tractament.
- Durant el tractament poden aparèixer noves berrugues.
- S'han d'utilitzar mètodes de protecció sexual segurs (preservatius) fins a la completa eliminació de les berrugues, eliminant la pomada de l'àrea en tractament abans de l'ús de preservatius i del contacte sexual. S'ha d'evitar l'embaràs. La pomada no elimina el VPH ni prevé la transmissió de la malaltia. Es recomana el tractament de la parella sexual (en cas d'infecció), per prevenir la reinfecció.
- No exposar l'àrea tractada a la llum solar o raigs UV.
- Evitar l'ús d'apòsits oclusius a la zona tractada.

### Interaccions amb aliments i medicaments

- No s'han realitzat estudis d'interaccions.
- S'ha d'evitar l'ús simultani d'altres tractaments locals en l'àrea de les berrugues.

### Utilització en grups especials

**Pacients d'edat avançada:** S'ha tractat un nombre de pacients geriàtrics insuficient per determinar si responen de forma diferent dels subjectes més joves.

**Pacients pediàtrics:** No està recomanat en nens i adolescents menors de 18 anys a causa de l'absència de dades sobre seguretat i eficàcia.

**Insuficiència hepàtica:** No s'hauria d'utilitzar en pacients amb malaltia hepàtica preexistent (augment d'enzims hepàtics) ja que les dades sobre seguretat són insuficients.

**Pacients immunocompromesos:** No ha estat establerta la seva eficàcia i seguretat.

**Embaràs:** No està recomanat durant l'embaràs ni en dones en edat fèrtil que no usin anticonceptius.

**Lactància:** Es desconeix si el medicament o els seus metabòlits són excretats en la llet humana. No es pot excloure un risc per als lactants.

S'ha de prendre la decisió d'interrompre la lactància o d'interrompre/abstenir-se de la teràpia, tenint en compte el benefici de la lactància per al nen i el benefici de la teràpia per a la dona.

## Costos

### Cost incremental

A la Taula 3 es presenten els costos del tractament complet per a sincatequina i per als tractaments comparadors actualment disponibles, podofil-lotoxina i imiquimod, així com el cost incremental del fàrmac avaluat davant dels comparadors.

Per al càlcul del cost del tractament complet s'ha considerat la durada màxima permesa per a cada fàrmac,

encara que s'ha de considerar que el cost real dependrà de la resposta del pacient.

El cost real per a cada pacient també dependrà del nombre de berrugues basals i de nova aparició durant el tractament. Per al càlcul de costos s'ha considerat l'aplicació de la quantitat màxima recomanada per a cada fàrmac.

**Taula 3. Comparativa de cost de sincatequina enfront d'altres alternatives (podofil-lotoxina i imiquimod). Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013**

Presentació	SINECATEQUINA	PODOFIL-LOTOXINA	IMIQUIMOD
	VEREGEN® Pomada 10% 15 g	WARTEC® Crema 5 g Solució 3 ml	ALDARA® Crema 5% 12 sobres Crema 5% 24 sobres
Preu envàs*	60,18	24,2 15,55	83,96 125,93
Preu unitari	1,003	1,21	7 5,25
Posologia	1 aplicació /8 hores (màxim 16 setmanes)	1 aplicació/12hores 3 dies, seguit de 4 dies de descans. Pot repetir-se el cicle fins 4 vegades (màxim 4 setmanes)	1 aplicació nocturna/3 vegades per setmana (màxim 16 setmanes)
Cost tractament complet	361	31-48	252
Cost incremental tractament complet enfront dels comparadors de referència	313-330 enfront podofil-lotoxina 109 enfront d'imiquimod		

\* PVP IVA, consultat a Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, 4 de gener 2013



## Conclusions de l'anàlisi comparativa

Actualment, no existeix un fàrmac d'elecció per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals basat en l'evidència.

Imiquimod i podofil·lotoxina són les alternatives comercialitzades per al tractament cutani de berrugues genitals externes i perianals (*Condylomata acuminata*) en pacients immunocompetents a partir de 18 anys, però no hi ha assajos comparatius entre aquests dos tractaments.

Les conclusions de l'anàlisi comparativa s'han realitzat considerant l'evidència disponible entre la nova teràpia (sinecatequina) i les opcions actualment comercialitzades (podofil·lotoxines i imiquimod).

### 1. Eficàcia

No es disposa de dades directes d'eficàcia comparada entre sinecatequina i els comparadors actius (podofil·lotoxina i imiquimod), ja que tots els assajos clínics publicats s'han realitzat davant placebo.

**Conclusió:** no concloent

### 2. Seguretat

No es disposa de dades directes de seguretat comparada entre sinecatequina i els comparadors actius

(podofil·lotoxina i imiquimod), ja que tots els assajos clínics publicats s'han realitzat davant placebo.

L'experiència d'ús amb sinecatequina al nostre entorn és menor que amb els comparadors, tot i que ha estat comercialitzada en altres països europeus anteriorment.

**Conclusió:** no concloent

### 3. Pauta

Sinecatequina requereix una administració més freqüent (3 aplicacions al dia) que podofil·lotoxina (2 aplicacions al dia) o imiquimod (1 aplicació tres dies a la setmana).

**Conclusió:** inferior

### 4. Cost

Sinecatequina presenta un cost superior enfront dels seus comparadors. Considerant el cost del tractament complet el cost incremental és de 313-330 € enfront de podofil·lotoxina i 109 € enfront d'imiquimod.

**Conclusió:** cost superior

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària

B

El seu ús és adequat en situacions concretes

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Amb l'evidència disponible actualment, no es pot recomanar l'ús de sinecatequina en substitució de les teràpies establertes per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals (podofil·lotoxina i imiquimod).

## BIBLIOGRAFIA

1. Infecciones de transmission sexual. INFAC. 2009;17(10).
2. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(3):345-53.
3. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(10):1404-12.
4. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(6):1329-38.
5. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008;111(6):1371-9.
6. Masters KP. Sin catechins (Veregen) for external genital and perianal warts. Am Fam Physician. 2009;80(12):1447-54.
7. Ficha técnica de Sin catequina: Veregen ®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2011. Disponible a: [www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71435&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71435&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf)

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

### Cita d'aquest document:

Sugerim que aquest document se citi de la manera següent:

Sin catequina. Tractament cutani de berrugues genitals externes i perianals (*Condylomata acuminata*) en pacients immunocompetents a partir de 18 anys. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013

© 2013, Generalitat de Catalunya.  
Departament de Salut

Edita: Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)  
1a edició, Març 2013. Barcelona

Dipòsit legal: B.5554-2013

[www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)  
[farmacia.aiaqs@gencat.cat](mailto:farmacia.aiaqs@gencat.cat)

[http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov\\_farmacia.htm](http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia.htm)