

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEBUTATO DE INGENOL NO TRATAMENTO DA QUERATOSE ACTÍNICA – REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

João Costa, MD, PhD^{1,2}; Rita Sousa, PharmD¹; Joana Alarcão PharmD¹; António Vaz-Carneiro, MD, PhD¹, FACP; Paulo Filipe, MD, PhD³

¹Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa

²Unidade de Farmacologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa

³Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte e Unidade de Investigação em Dermatologia. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: A queratose actínica é a lesão pré-maligna mais frequente. A abordagem terapêutica dos doentes com múltiplas lesões envolve terapêuticas de campo. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de mebutato de ingenol, um novo medicamento destinado à terapêutica tópica de campo. **Desenho:** Revisão sistemática e meta-análise dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs). **Fontes bibliográficas:** Medline e Cochrane Library (junho 2014). **Seleção dos estudos:** A seleção e avaliação dos RCTs foram feitas de forma independente. **Análise quantitativa:** Meta-análise de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada com o teste I^2 . **Resultados:** Foram incluídos 6 ensaios ($n=1.492$) versus placebo. Mebutato de ingenol esteve associado a uma possibilidade de um doente ter remoção completa das lesões 17 (IC95%: 9 a 31; $I^2=0\%$) e 8,5 (IC95%: 5 a 15; $I^2=0\%$) vezes superior, comparativamente ao placebo, no rosto/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente. A incidência de eventos adversos relacionados com o tratamento foi superior no grupo mebutato de ingenol (+23%, IC95%: 11 a 35%), sem diferenças entre grupos na taxa de abandono por eventos adversos. **Conclusões:** Mebutato de ingenol é eficaz no tratamento da queratose actínica. Comparativamente às restantes terapêuticas de campo disponíveis em Portugal, o seu valor terapêutico advém do favorável perfil de segurança e tolerabilidade, da simplicidade e curta duração do esquema terapêutico e da possibilidade de tratar de forma diferenciada as lesões de acordo com a localização anatómica (individualização da terapêutica). Estudos futuros deveriam comparar diretamente as diferentes opções terapêuticas e avaliar a efetividade das mesmas no mundo real.

PALAVRAS-CHAVE – Diterpenes; Queratose actínica; Ensaios clínicos controlados e aleatorizado; Meta-análise.

EFFICACY AND SAFETY OF INGENOL MEBUTATE IN THE TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS – A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT – Introduction: Actinic keratosis is the most common premalignant lesion. The therapeutic approach to patients with multiple lesions involves field-directed treatment. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of ingenol mebutato, a new drug treatment for topical field-directed treatment of actinic keratosis. **Design:** Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) trials. **Data sources:** Medline and Cochrane Library (June 2014). **Study selection:** Two reviewers independently searched for studies and retrieved their characteristics and data estimates. **Data synthesis:** Random-effects meta-analysis. Heterogeneity was assessed with the I^2 test. **Results:** Six trials ($n = 1,492$) versus placebo were included. The odds of a patient experiencing complete removal of the lesions was 17 (95%CI: 9 to 31, $I^2 = 0\%$) and 8.5 (95% CI: 5 to 15, $I^2 = 0\%$) times higher, compared to placebo, in the face/scalp and trunk/extremities, respectively. The incidence of adverse events related to treatment was higher in the group of mebutato ingenol (+23%, 95%CI: 11 to 35%), with no differences between groups in the discontinuation rate due to adverse events. **Conclusions:**

Artigo Original

Mebutato de ingenol is efficacious in the treatment of actinic keratosis. Compared to other field-directed treatments available in Portugal, its therapeutic value comes from the favourable safety profile and tolerability, simplicity and short duration of the treatment regimen and the possibility of different treatment to injuries according to anatomical location (individualization of therapy). Future studies should directly compare the different therapeutic options and evaluate the effectiveness of the same in the real world.

KEY-WORDS – Diterpenes; Keratosis, actinic; Meta-analysis; Randomized controlled trials.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Este trabalho foi realizado em estrita adesão ao PRISMA⁺.

Financiamento: Este trabalho foi realizado com o apoio da LEO Farmacêuticos Lda. através da atribuição de um unrestricted grant ao CEMBE. A LEO Farmacêuticos não participou ou interveio, direta ou indiretamente, em nenhuma das etapas do projeto, incluindo na análise e interpretação dos resultados ou na redação final do trabalho.

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Outubro/October 2014

Correspondência:

Dr. João Costa

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE)

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz

1649-208 Lisboa, Portugal

Tel: (351) 217 940 424

Email: jncosta@medicina.ulisboa.pt

INTRODUÇÃO

A ceratose actínica ou queratose actínica (QA) resulta da acção da radiação solar sobre a epiderme, o que se traduz por displasia dos ceratinócitos que a compõem, e à qual se associam também alterações degenerativas dérmicas, em particular elastose actínica. A QA é considerada uma dermatose pré-cancerosa pela capacidade de transformação em carcinoma espinocelular (CE). Por via de regra múltiplas, as ceratoses actínicas começam a surgir na idade média da vida em indivíduos de pele clara (fototipos baixos) que, por razões

profissionais e/ou por lazer, se expõem frequentemente ao sol. São pouco comuns em indivíduos de pele escura. As lesões de QA localizam-se nas áreas expostas à radiação solar – predominam na face, calva, pavilhões auriculares, antebraços e dorso das mãos, em pele por via de regra com sinais de foto-envelhecimento¹.

A importância desta doença reside na impossibilidade de se prever a evolução de uma lesão típica de QA, já que esta pode regredir, persistir ou progredir para CE. Apesar de uma única lesão de QA ter um risco anual de progressão reduzido (0,025-16%/ano),² a maioria dos doentes com pele lesada pela exposição

* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (<http://www.prisma-statement.org/>).

solar crónica têm muitas lesões, o que aumenta o risco de doença invasiva. Um doente com 7-8 lesões de QA tem um risco potencial de doença invasiva entre 6,1% a 10,2% em 10 anos,³ sendo que o período de progressão de uma lesão primária até carcinoma invasivo é de, aproximadamente, dois anos⁴.

Este risco de progressão para lesão maligna tem inclusivamente levado alguns autores a sugerirem uma nova nomenclatura para a QA, como neoplasia intraepidérmica queratinocítica⁵ ou CE *in situ*⁶. De facto, o único método definitivo para distinguir lesões de QA e CE microinvasivo é através da avaliação histológica. Não existem indicadores clinicamente fiáveis para distinguir entre estas duas entidades, representando por isso a QA um importante problema de saúde. A progressão para CE acarreta uma maior morbidade e um elevado consumo de recursos de saúde, aspetos que, associados ao facto de se tratar de uma doença com elevada prevalência, justificam o elevado impacto social da QA⁷.

Estima-se que na Europa existam mais de 130 milhões de pessoas afetadas, sendo a prevalência variável entre países⁸ de acordo com a latitude e índice de exposição solar. O único estudo realizado em Portugal e publicado analisou os dados obtidos por questionário de 1.037 indivíduos de uma região do norte do país, em 1994. Os casos índice foram avaliados por dermatologistas tendo sido reportada uma prevalência de QA de 9,6%, maior nos homens ($p < 0,05$) e que aumentou de modo linear com a idade. Da população observada com idade ≥ 60 anos, 30,6% tinha QA, ou seja 3 vezes mais que a população com idade entre os 50 e os 60 anos (10,9%)⁹.

Em relação às opções terapêuticas, as normas de orientação clínica (NOCs) internacionais não são consensuais quanto ao tratamento de todas as lesões de QA. Segundo as *guidelines* da *British Association of Dermatologists* 2007,¹⁰ não existe evidência sólida para justificar o tratamento de todas as lesões de forma a prevenir a sua evolução para CE, devendo o tratamento ser considerado de forma individual. Por outro lado, as *guidelines* do *European Dermatology Forum* 2010¹¹ e da *European Skin Academy* 2008¹² recomendam que todas as lesões sejam tratadas, uma vez que é impossível prever de forma segura quais as lesões que irão progredir para carcinoma. Em geral, as opções terapêuticas para a QA podem-se sistematizar em terapêuticas direcionadas às lesões, incluindo procedimentos ablativos (cirurgia, laser, curetagem, criocirurgia), e terapêuticas de campo (5-fluorouracilo, diclofenac 3% e imiquimod). A terapia fotodinâmica é considerada pela *European Skin Academy* como sendo uma terapêutica de campo,

pese embora seja uma terapêutica que pode ser utilizada para lesões individuais. A vantagem da terapêutica de campo em relação aos procedimentos ablativos é que permite tratar não só as lesões clinicamente visíveis, como também o tecido displásico adjacente, estando associado a menores recorrências e prolongando o período de remissão, para além do potencial impacto na prevenção do desenvolvimento de CE invasivo¹².

Recentemente, passou a estar disponível uma nova opção terapêutica para a queratose actínica, o mebutato de ingenol. Trata-se de um novo medicamento, com um novo mecanismo de ação (antibiótico e quimioterápico), disponível em gel de 150 $\mu\text{g/g}$ (0,015%) e de 500 $\mu\text{g/g}$ (0,05%). A dose de 150 $\mu\text{g/g}$ está indicada para o tratamento de QA na face e couro cabeludo, devendo ser aplicado um tubo de gel uma vez por dia na área afetada durante 3 dias consecutivos. A dose de 500 $\mu\text{g/g}$ está indicada para o tratamento de QA no tronco e extremidades e deve ser aplicado um tubo de gel uma vez por dia na área afetada durante 2 dias consecutivos¹³.

Neste contexto, é relevante avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do mebutato de ingenol no tratamento cutâneo da QA, que constitui o objetivo deste trabalho.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática e meta-análise seguiu as recomendações internacionais para a realização e apresentação de resultados deste tipo de estudos¹⁴.

Crítérios de elegibilidade dos estudos

Ensaio clínico aleatorizados (RCTs), paralelos, em dupla-ocultação, que comparassem mebutato de ingenol vs. placebo e/ou comparador ativo nas doses recomendadas em doentes com QA e que avaliassem a eficácia em termos da taxa de remoção completa das lesões. Não foram incluídos estudos que avaliaram combinações de estratégias terapêuticas, como por exemplo associações ou tratamento sequencial.

Estratégia de pesquisa dos estudos

Foram pesquisadas as bases de dados *Medline* e *Cochrane Library* até junho de 2014 (Anexo I), assim como os principais sites de registo de ensaios clínicos (<http://clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>, <http://apps.who.int/trialsearch/> e <http://www.centerwatch.com/>). Adicionalmente, os autores contactaram o titular de autorização de introdução no mercado (*LEO Pharma*) de

Artigo Original

Picato® a solicitar o acesso aos *final clinical reports* de todos os estudos do programa de desenvolvimento clínico do mebutato de ingenol. Foi ainda consultado o *European Public Assessment Report* (EPAR) do Picato®, assim como as listagens de referências dos artigos selecionados e das revisões da literatura.

Seleção e avaliação dos estudos e extração dos dados

A aplicação dos critérios de elegibilidade aos resultados da pesquisa bibliográfica, a avaliação dos estudos e a extração dos dados para análise foi feita de forma independente por 2 autores, tendo sido utilizado o consenso em caso de discordância. Foi utilizada uma folha sistemática para recolha dos dados. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi feita com base na *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*¹⁵.

Análise quantitativa (meta-análise)

O *outcome* primário de eficácia foi a taxa de remoção completa das lesões (proporção de doentes sem lesões clinicamente visíveis de QA na área de tratamento selecionada ao dia 57). O *outcome* primário de segurança e tolerabilidade foram a incidência de eventos adversos (EA) relacionados com o tratamento e a taxa de abandonos por EA, respetivamente. Os *outcomes* secundários incluíram a taxa de remoção parcial das lesões (proporção de doentes com uma redução $\geq 75\%$ no número de lesões de QA), a variação percentual do número de lesões de QA entre a *baseline* e o dia 57, a satisfação global com o tratamento, a incidência de EA graves e a incidência de perturbações gerais e alterações no local de administração relacionadas com o tratamento.

A meta-análise foi realizada com o *software* Revman 5.2¹⁶ para estimar os resultados agregados e respetivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os resultados das variáveis dicotómicas de eficácia são apresentados como medidas de efeito relativo (*Odds Ratio*: OR, ou razão de possibilidades) e como medidas de efeito absoluto (*Diferença de Risco*: DR). Foram incluídos para análise os resultados de eficácia dos estudos ao 57º dia de tratamento, uma vez que todos os estudos incluídos avaliaram o *outcome* primário de eficácia nessa altura (considerado o último valor disponível). Os resultados das variáveis contínuas de eficácia são apresentados como diferença média (MD). Os resultados de tolerabilidade e segurança são apresentados como DR. Os resultados para as variáveis dicotómicas de eficácia e tolerabilidade/segurança foram também estimados através dos indicadores NNT/NNH (*Number Needed to Treat/Harm*), respetivamente, com base na estimativa

encontrada na meta-análise para a DR. Foi considerada para análise os resultados dos *outcomes* de eficácia para a população em intenção de tratar (todos os doentes aleatorizados) e os resultados dos *outcomes* de segurança para a população de segurança (todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma aplicação da medicação em estudo e que tiveram pelo menos uma avaliação de segurança após a *baseline*).

A heterogeneidade entre os resultados dos diferentes estudos foi avaliada¹⁷ com o teste I^2 . Considera-se existir uma significativa heterogeneidade quando $I^2 > 50\%$. O I^2 é uma medida da percentagem da variação global entre os estudos que é devida à heterogeneidade.

Para as variáveis dicotómicas, a estimativa global do efeito foi ajustada pelo método de *Mantel-Haenszel*. Para as variáveis contínuas, a estimativa global do efeito foi ajustada pelo método do inverso da variância. Para todos os *outcomes*, a estimativa global do efeito foi efetuada por defeito pelo método de *DerSimonian (random effect method)*,¹⁸ independentemente da presença ou não de heterogeneidade.

Foram realizadas duas comparações, de acordo com as doses e indicação de mebutato de ingenol: 0,015% para a face e couro cabeludo e 0,05% para o tronco e extremidades.

RESULTADOS

Resultados da pesquisa e descrição dos estudos

A Figura 1 mostra o fluxograma com os resultados da estratégia de pesquisa. Os autores tiveram acesso aos *final clinical reports* dos estudos do programa de desenvolvimento clínico do mebutato de ingenol em que foram avaliados 2.405 doentes, dos quais 1.700 foram tratados com mebutato de ingenol (Fig. 2). Foram identificados 18 ensaios e 3 extensões de *follow-up* para avaliar a segurança. Com base nos critérios de elegibilidade, incluímos para análise 6 destes RCTs (2 ensaios de fase II: PEP005-006 e PEP005-015, e 4 ensaios de fase III: PEP005-016, PEP005-025, PEP005-014 e PEP005-028). Foram excluídos os ensaios que avaliaram a farmacocinética, os ensaios de fase I e os ensaios não aleatorizados, não controlados e sem ocultação, assim como um ensaio que avaliou o tratamento sequencial com crioterapia e mebutato de ingenol em doentes com QA na face e couro cabeludo¹⁹.

Todos os 6 ensaios incluídos são multicêntricos, aleatorizados, paralelos, duplamente cegos e controlados com veículo (em tudo semelhante ao gel de mebutato

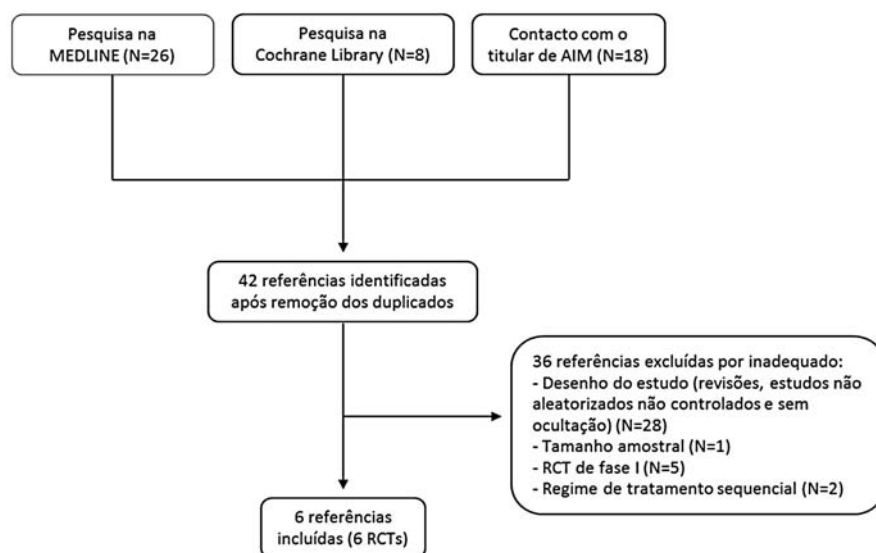


Fig 1 - Fluxograma dos resultados da pesquisa bibliográfica.

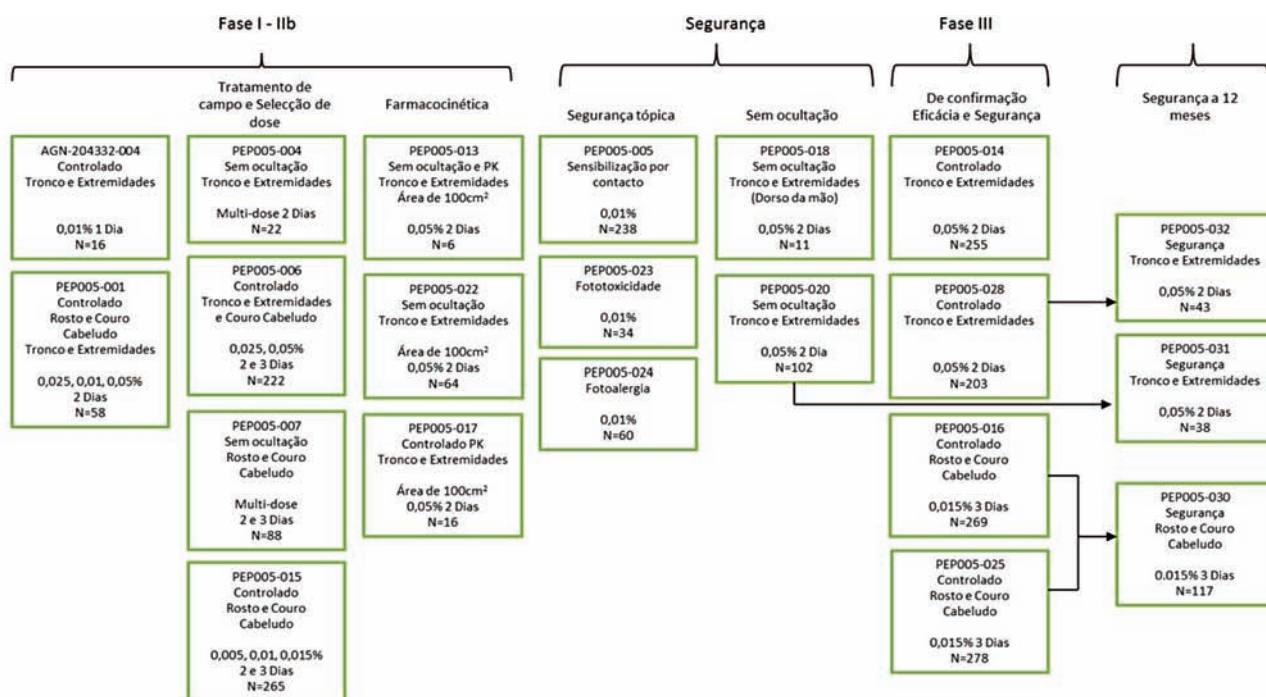


Fig 2 - Resumo do programa de desenvolvimento de mebutato de ingenol.

de ingenol, mas sem princípio ativo, de agora em diante designado por placebo). Todos tiveram uma duração de 57 dias. Os ensaios 015, 016, 014 e 025 foram realizados nos EUA e Austrália e os ensaios 006 e 028 foram realizados apenas nos EUA. Os estudos incluíram

doentes adultos (≥ 18 anos), com 4 a 8 lesões de QA clinicamente típicas, visíveis e discretas dentro de uma área de tratamento contígua de 25 cm² na face e no couro cabeludo (ensaios 015, 016 e 025) ou no tronco e extremidades (ensaios 014 e 028). Os critérios de exclusão

Artigo Original

Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos doentes incluídos nestes ensaios

| Ensaio | Fase | Desenho | Duração | Intervenções | ITT | Crítérios de inclusão | Características demográficas, % | Características clínicas, % | Out-comes |
|--|------|---|---------|--|--|---|---|---|---|
| Rosto e Couro Cabeludo (MI 0,0015%) | | | | | | | | | |
| 015 | II | Multicêntrico, aleatorizado, paralelo, dupla ocultação e controlado por veículo Localização: EUA e Austrália | 57 dias | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,005% (2 ou 3 dias) • MI 0,01% (2 ou 3 dias) • MI 0,015% (2 ou 3 dias) • Pbo (2 ou 3 dias) | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,015% (3 dias):32 • Pbo (3dias): 33 | <ul style="list-style-type: none"> • Doentes ≥ 18 anos • Lesões de QA clinicamente típicas, visíveis e discretas • Nº de lesões: 4 a 8 • Localizações anatómicas: rosto e CC | <ul style="list-style-type: none"> • Idade média:67 a 69 anos • Homens: 86% • Fototipo I a II: 62% • Fototipo III a V: 38% | <ul style="list-style-type: none"> • Rosto: 75% • CC:25% • Nº lesões 4 a 6:77% • Nº lesões 7 a 8:23% • Tratamento prévio: 85% | <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de remoção completa • Taxa de remoção parcial |
| 016 | III | | | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,015% (3 dias) • Pbo | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,015%: 135 • Pbo:134 | | <ul style="list-style-type: none"> • Idade média: 63 a 64 anos • Homens: 88% • Fototipo I a II: 56% • Fototipo III a V: 44% | <ul style="list-style-type: none"> • Rosto: 81% • CC: 19% • Nº lesões 4 a 6:75% • Nº lesões 7 a 8:25% • Tratamento prévio: 86% | |
| 025 | | | | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,015%: 142 • Pbo:136 | <ul style="list-style-type: none"> • Idade média: 65 anos • Homens: 82% • Fototipo I a II: 61% • Fototipo III a V: 39% | | <ul style="list-style-type: none"> • Rosto: 80% • CC: 20% • Nº lesões 4 a 6:64% • Nº lesões 7 a 8:36% • Tratamento prévio: 87% | | |
| Tronco e Extremidades (MI 0,005%) | | | | | | | | | |
| 006 | IIb | Multicêntrico, aleatorizado, paralelo, dupla ocultação e controlado por veículo Localização: EUA ± Austrália | 57 dias | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,025% (dias 1,2,3) • MI 0,05% (dias 1, 2 e 3) • Pbo (dia 1) e MI 0,05% (dias 2, 3) • Pbo (dias 1, 2 e3) | <ul style="list-style-type: none"> • Pbo (dia 1) e MI 0,05% (dias 2,3): 42 • Pbo: 43 | <ul style="list-style-type: none"> • Doentes ≥ 18 anos • Lesões de QA diagnosticadas e histologicamente confirmadas • Nº de lesões: 4 a 8 • Localizações anatómicas: braços, tórax, ombros e CC | <ul style="list-style-type: none"> • Idade média:65 a 67 anos • Homens:71 % • Fototipo I a II:74 % • Fototipo III a V: 26% | <ul style="list-style-type: none"> • Tronco: 48% • Extremidades:52% • Nº lesões 4 a 6:75% • Nº lesões 7 a 8:24% | <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de remoção parcial • Taxa de remoção face à <i>baseline</i> • Taxa de remoção completa |
| 014 | III | | | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,05%: 126 • Pbo:129 | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,05%: 100 • Pbo:103 | | <ul style="list-style-type: none"> • Idade média: 67 anos; • Homens: 62% • Fototipo I a II:78% • Fototipo III a V: 22% | <ul style="list-style-type: none"> • Tronco:9% • Extremidades: 91% • Tratamento prévio:85% | |
| 028 | | | | <ul style="list-style-type: none"> • MI 0,05% (2 dias) • Pbo | <ul style="list-style-type: none"> • Doentes ≥ 18 anos • 4 a 8 lesões de QA • Área de tratamento 25 cm² • Tronco e extremidades | | <ul style="list-style-type: none"> • Idade média: 65 anos • Homens:63 % • Fototipo I a II:65% • Fototipo III a V: 35% | <ul style="list-style-type: none"> • Tronco:7 % • Extremidades:93 • Nº lesões 4 a 6:77%: • Nº lesões 7 a 8:23% • Tratamento prévio:86% | |

CC: Couro Cabeludo; EUA: Estados Unidos da América; MI: mebutato de ingenol; Pbo: placebo; ITT: Intenção de Tratar; QA: Queratose Actínica.

incluíram lesões de QA noutras localizações, doentes em que a área de tratamento estivesse a menos de 5 cm de uma lesão ainda não completamente cicatrizada, a 10 cm de um carcinoma basocelular ou espinocelular e/ou uma área ou lesão que tenha recebido tratamento prévio com gel de mebutato de ingenol, área de tratamento com lesões com uma aparência clinicamente típica hiperqueratótica e hipertrófica ou cornos cutâneos ou lesões que não tenham respondido a repetidas criocirurgias. Adicionalmente, os critérios de exclusão foram também a utilização de medicamentos ou outros tratamentos que pudessem interferir com a área de tratamento (ex. terapêutica tópica, bronzeadores, terapêutica de imunossupressão, agentes imunomoduladores, fármacos citotóxicos, fototerapia com ultravioleta B, outras terapêuticas para a QA ou retinoides orais). Não houve diferenças nas características demográficas entre os grupos de tratamento, bem como relativamente à história clínica, medicação anterior, história do tratamento das lesões de QA e medicações concomitantes. Cerca de 85% dos doentes tinham realizado tratamentos prévios para a QA, incluindo crioterapia em 79% dos casos. Com exceção do estudo 006, o *outcome* primário em todos os estudos foi a taxa de remoção completa das lesões de QA.

A Tabela 1 resume as principais características clínico-demográficas dos doentes incluídos nestes ensaios.

Qualidade dos estudos (risco de vieses)

A qualidade metodológica dos estudos teve em consideração o risco de viés de seleção, de desempenho, de deteção, de atrito e de informação relacionado com a apresentação de resultados para *outcomes* selecionados. O facto de os autores terem tido acesso aos *final clinical reports* dos estudos permitiu avaliar com detalhe os métodos da aleatorização, da ocultação (doente, investigadores e de quem avaliou os resultados) e dos protocolos e resultados dos estudos. Todos os estudos foram considerados como tendo um baixo risco de vieses.

Outcomes de eficácia

O mebutato de ingenol esteve associado a uma possibilidade (*odds*) de um doente ter remoção completa das lesões 17 (IC95%: 9 a 31) e 8,5 (IC95%: 5 a 15) vezes superior, comparativamente ao placebo, na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente. Não se verificou heterogeneidade ($I^2=0\%$) entre os estudos. Em termos absolutos, o mebutato de ingenol esteve associado a uma diferença de 38% (IC95%: 33% a 44%; NNT=2,6; $I^2=0\%$) e de 30% (IC95%: 20% a 40%; NNT=3,3; $I^2=52\%$), comparativamente ao placebo, na proporção de doentes com remoção completa das lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente (Fig. 3A). As análises de subgrupos

Figura 3A. Taxa de remoção completa de lesões de QA (*outcome* de eficácia primário)

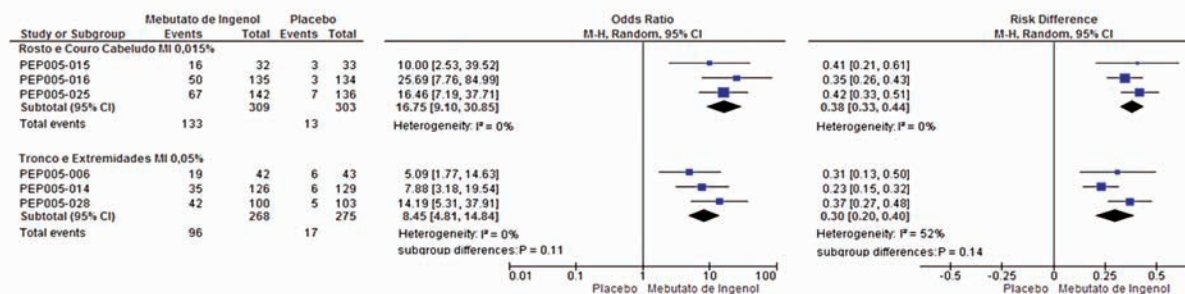


Figura 3B. Taxa de remoção parcial de lesões de QA

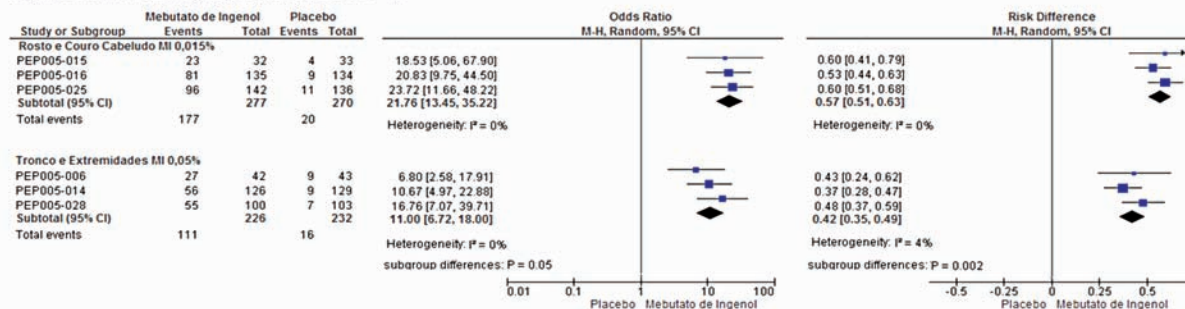


Fig 3 - Mebutato de ingenol vs. placebo: Taxa de remoção completa (*outcome* primário de eficácia) e parcial das lesões de queratose actínica.

Artigo Original

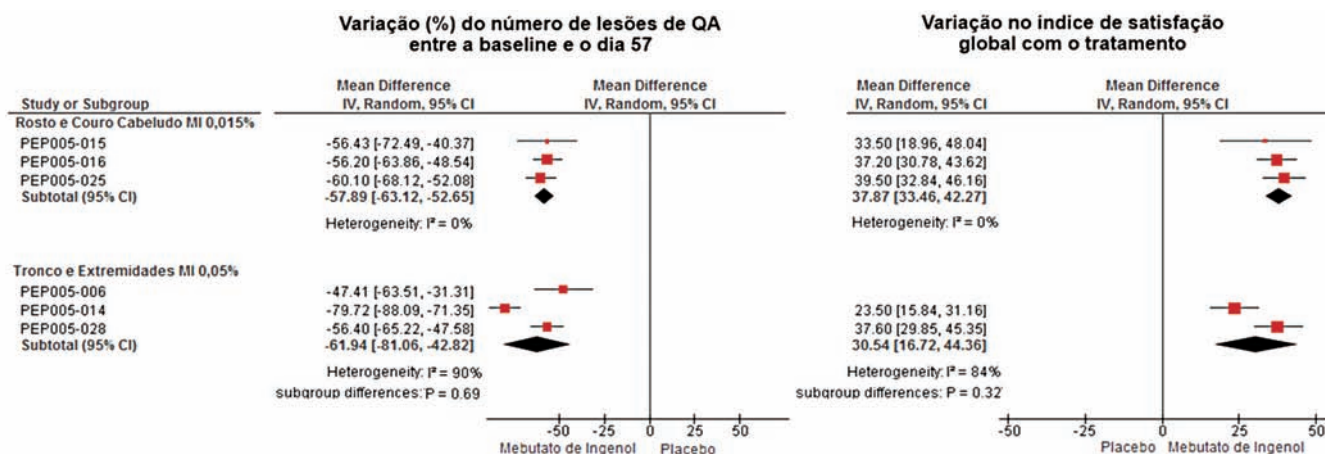


Fig 4 - Mebutato de ingenol vs. placebo: *outcomes* secundários de eficácia.

pré-especificadas nos protocolos dos ensaios de fase III por características clínico-demográficas (idade, género, fototipo e número de lesões na *baseline*) não mostraram diferenças significativas quanto à dimensão do efeito do mebutato de ingenol vs. placebo, com exceção da

comparação entre géneros nos doentes com lesões do rosto/couro cabeludo (mebutato de ingenol foi mais eficaz no género feminino).

Em relação aos *outcomes* secundários de eficácia, o mebutato de ingenol esteve associado a uma

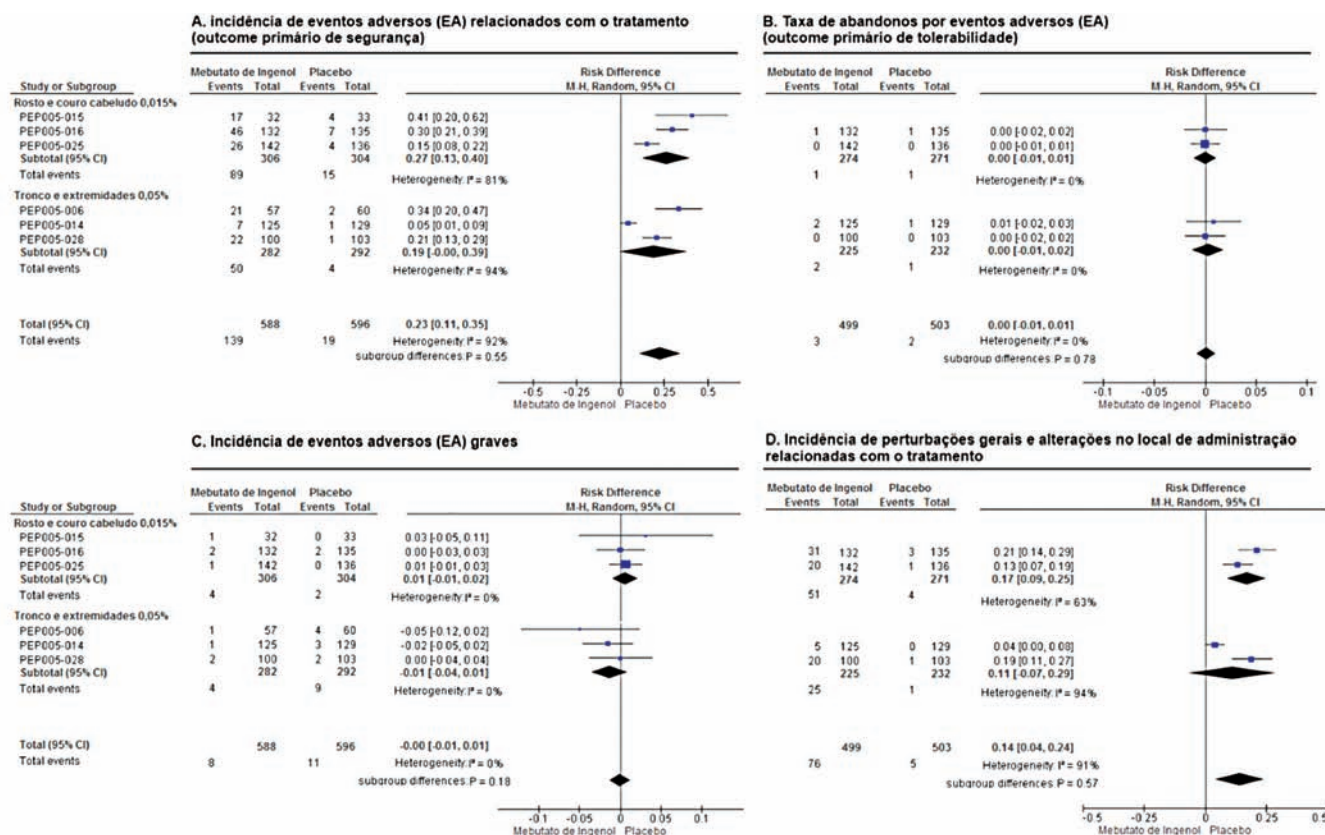


Fig 5 - Mebutato de ingenol vs. placebo: *outcomes* de segurança e tolerabilidade.

possibilidade de um doente ter remoção parcial das lesões 22 (IC95%: 14 a 35) e 11 (IC95%: 7 a 18) vezes superior, comparativamente ao placebo, na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente. Não se verificou heterogeneidade ($I^2=0\%$) entre os estudos. Em termos absolutos, o mebutato de ingenol esteve associado a uma diferença de 57% (IC95%: 51 a 63%) e de 42% (IC95%: 35 a 49%) na proporção de doentes com remoção parcial das lesões, comparativamente a placebo, na face/couro cabeludo e tronco/extremidades, respetivamente (Fig. 3B). A dimensão do efeito foi superior no grupo rosto/couro cabeludo vs. tronco/extremidades ($p=0,002$). O NNT estimado foi de 1,8 e de 2,4 nos doentes com lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente.

Verificou-se uma redução em relação à *baseline* de 58% (IC95%: 53 a 63%) e de 62% (IC95%: 43 a 81%) do número de lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades ao dia 57, respetivamente (Fig. 4), sem diferença entre subgrupos ($p=0,69$). Mebutato de ingenol esteve associado a uma maior eficácia percebida pelos doentes comparativamente ao placebo, medida pelo Questionário de Satisfação com Tratamento. Relativamente à satisfação global do tratamento, verificou-se um aumento de 38 (IC95%: 34 a 42) e 31 (IC95%: 17 a 44) pontos (variação possível: 0 a 100) nos doentes com lesões na face/couro cabeludo e no tronco/extremidades, respetivamente (Fig. 4).

Outcomes de segurança e tolerabilidade

Verificou-se uma maior incidência de EAs relacionados com o tratamento (+23%, IC 95%: 11 a 35%; NNH:4 considerando todas as localizações anatómicas) no grupo mebutato de ingenol comparativamente ao placebo (Fig. 5A), não se tendo, no entanto, verificado diferenças na taxa de abandono dos estudos por EA (Fig. 5B).

Em relação aos *outcomes* secundários de segurança, não houve diferenças quanto à incidência de EAs graves (Fig. 5C), tendo-se verificado uma incidência 14% superior no grupo mebutato de ingenol de perturbações gerais e alterações no local de aplicação (IC95%: 4 a 24%; NNH:7,1; Fig. 5D).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O significativo impacto social da QA advém da sua elevada prevalência, da morbilidade associada e

do risco de malignidade, em particular da evolução para carcinoma espinocelular. A progressão para CE está associada a uma maior morbilidade e a um elevado consumo de recursos de saúde²⁰⁻²². De acordo com as NOCs europeias existem várias opções terapêuticas para a QA: terapêuticas direcionadas às lesões, incluindo procedimentos ablativos, e terapêuticas de campo. Estas NOCs sugerem que na decisão terapêutica devem ser considerados vários fatores nomeadamente os relacionados com a doença, o perfil, preferência e história do doente, os custos associados e a experiência clínica¹⁰⁻¹². Os doentes com múltiplas lesões devem ser tratados com uma terapêutica de campo. Ao contrário das terapêuticas direcionadas às lesões, a terapêutica de campo permite tratar a área de displasia em torno das lesões visíveis, estando associado a menores recorrências, podendo assim prevenir o desenvolvimento de CE. O mebutato de ingenol é um novo medicamento destinado ao tratamento tópico das queratoses actínicas não hipertróficas e não hiperqueratósicas e está disponível em duas dosagens consoante a localização anatómica das lesões de QA. Em Portugal existem disponíveis outras terapêuticas farmacológicas de campo com indicação formal aprovada para o tratamento das queratoses actínicas, nomeadamente o aminolevulinato de metilo (PDT), o imiquimod e o diclofenac 3%. Apenas o imiquimod 12,5mg se encontra participado. O 5-fluorouracilo não se encontra disponível.

À semelhança de outras áreas clínicas, a simplificação do regime posológico e uma maior comodidade/conveniência da terapêutica dermatológica podem ter um impacto positivo sobre a adesão à terapêutica. De facto, e apesar do ambiente controlado, nos ensaios de fase III de mebutato de ingenol, mais de 97% dos doentes completaram o esquema terapêutico. De acordo com uma revisão da literatura, a não adesão à terapêutica dermatológica, em geral, varia entre 34% e 45%. A adesão a tratamentos tópicos tende a ser inferior à de outras formas farmacêuticas, por se tratar de uma aplicação habitualmente incómoda e demorada²³. A adesão à terapêutica no tratamento da QA é importante para alcançar a máxima remoção das lesões²⁴. Neste sentido, a existência de opções terapêuticas de aplicação mais simples e de menor duração constitui uma vantagem terapêutica em termos de comodidade e potencial maior adesão.

De acordo com os resultados apresentados, o mebutato de ingenol é eficaz, seguro e bem tolerado comparativamente a placebo. As diferenças estatisticamente significativas e clinicamente relevantes encontradas

Artigo Original

para todos os *outcomes* de eficácia verificaram-se em todo o espectro de características clínico-demográficas dos doentes. De referir, no entanto, que não foi estudado em doentes imunocomprometidos.

Para além dos resultados obtidos em ambiente de ensaios clínicos, existem já disponíveis dados sobre a efetividade de mebutato de ingenol. Foi recentemente publicado²⁵ os resultados de 3 extensões em aberto, designadas por estudos PEP005-030, PEP005-031 e PEP005-032 (Fig. 2). O objetivo foi o de avaliar as taxas de recorrência a longo prazo, assim como a segurança, nos doentes que alcançaram remoção completa das lesões (ao 57º dia) nos ensaios clínicos. No total, foram seguidos 184 doentes durante 12 meses (171 chegaram ao fim). A idade média dos doentes era de 63,2 anos, 70,7% eram homens e 94% pertenciam à classificação de *Fitzpatrick* I a III. A proporção de doentes sem novas lesões na área tratada ao fim de 12 meses foi de 46,1% e 44,0% nos doentes com QA da face/couro cabeludo e do tronco/extremidades, respetivamente. A taxa de redução sustentada de lesões (i.e., a redução percentual aos 12 meses no número total de lesões, incluindo lesões novas ou recorrentes, comparativamente ao número de lesões na *baseline*) foi de 87,2% e 86,8% nos doentes com QA da face/couro cabeludo e do tronco/extremidades, respetivamente. O tempo mediano de recorrência das lesões foi de 365 dias (face/couro cabeludo) e 274 dias (tronco/extremidades). Não houve nenhum abandono por efeitos adversos. Três doentes tiveram EA na área tratada (queimadura solar ligeira, hematoma moderado e erupção ligeira) que resolveram sem sequelas e que não foram relacionados com o tratamento.

Adicionalmente, foi também recentemente publicado uma série retrospectiva de doentes tratados com mebutato de ingenol no contexto da prática de uma clínica dermatológica comunitária nos EUA²⁶. A maioria dos 135 doentes avaliados (idade mediana de 70 anos, maioritariamente do sexo masculino) tinha sido sequencialmente tratada com criocirurgia seguida por mebutato de ingenol. As reações cutâneas locais (eritema e descamação ligeira a moderada) melhoraram significativamente 1 semana após o pico da reação inflamatória e não requereram tratamento na maioria dos doentes. Entre 1-4 meses após tratamento das lesões de QA na face, 99% dos doentes tiveram uma remoção parcial das lesões (redução das lesões $\geq 75\%$ em relação à *baseline* e novas lesões). Mais de 80% dos doentes com lesões no couro cabeludo, no antebraço e/ou nas mãos tiveram remoção parcial das lesões.

O tratamento sequencial com criocirurgia e mebutato de ingenol (3 semanas após) em doentes adultos com 4-8 lesões típicas de QA na face/couro cabeludo foi avaliado num RCT de fase III (n=329)¹⁹. A taxa de remoção completa foi superior no grupo criocirurgia+mebutato de ingenol do que no grupo criocirurgia+placebo, às 11 semanas (60.5% vs. 49.4%, p=0,04) e aos 12 meses 30,5% vs. 18,5%; p=0,01). A proporção de doentes com novas lesões foi menor no grupo mebutato de ingenol (38.9% vs. 51.9%, p=0,02).

Uma revisão sistemática Cochrane²⁷ de 2012 avaliou a eficácia e segurança das intervenções no tratamento da QA. Esta revisão incluiu 83 ensaios num total de 10.034 doentes. Dos ensaios incluídos, 18 eram referentes a tratamentos tópicos, 1 a tratamento oral, 2 a intervenções mecânicas e 3 a intervenções químicas, incluindo a terapia fotodinâmica. Segundo os autores, cerca de metade dos ensaios incluídos apresenta um elevado risco de viés metodológico. De salientar que esta revisão *Cochrane* apenas incluiu 3 ensaios com mebutato de ingenol, uma vez que eram os únicos com resultados disponíveis à data. À semelhança das NOCs, esta revisão *Cochrane* individualiza as opções terapêuticas disponíveis em terapêuticas direcionadas às lesões e terapêuticas de campo. De acordo com as conclusões dos autores, quanto à terapêutica de campo, o tratamento com diclofenac, 5-fluorouracil, imiquimod e mebutato de ingenol parecem ter eficácia semelhante estando, no entanto, associados a diferentes efeitos adversos e *outcomes* estéticos. Nesta revisão, o imiquimod, única terapêutica de campo participada disponível em Portugal, esteve associado a um risco 2,6 vezes superior de abandono da terapêutica por efeitos adversos [IC95%: 1,6 a 4,2], enquanto que, de acordo com os resultados apresentados, não há diferenças entre mebutato de ingenol e placebo. Os mesmos autores, com base nos ensaios incluídos na revisão *Cochrane*, realizaram posteriormente uma meta-análise em rede comparando a eficácia relativa das várias opções terapêuticas, uma vez que, com raras exceções, não existem comparações diretas entre elas²⁸. Em relação às opções terapêuticas de campo disponíveis em Portugal, a eficácia relativa em termos de remoção completa de lesões foi considerada sobreponível entre imiquimod e mebutato de ingenol, ambos superiores à crioterapia e ao diclofenac. Importa, no entanto, referir que nos dois principais ensaios clínicos de imiquimod, cerca de 65% dos doentes necessitarem de fazer um segundo ciclo tratamento^{29,30}. Por outras palavras, com base nos

resultados dos ensaios clínicos, a conclusão de eficácia sobreponível entre mebutato de ingenol e imiquimod diz respeito, em média, à comparação entre 1 ciclo de tratamento com mebutato de ingenol com 1.65 ciclos de tratamento com imiquinol.

Neste contexto, o valor terapêutico de mebutato de ingenol, para além da eficácia demonstrada nos ensaios controlados com placebo, advém do seu favorável perfil de segurança e tolerabilidade, da simplicidade e curta duração do esquema terapêutico e da possibilidade de tratar de forma diferenciada as lesões de QA de acordo com a localização anatómica (individualização da terapêutica).

Estudos futuros deveriam comparar diretamente as diferentes opções terapêuticas e avaliar a efetividade das intervenções no mundo real.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(1 Suppl 1):S2-9.
2. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(1 Pt 2):23-4.
3. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991; 127(7):1029-31.
4. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007; 33(9):1099-101.
5. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(1 Pt 2):11-7.
6. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H. et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007; 156 Suppl 3:8-12.
7. Williams H, Svensson A, Diepgen T, Naldi L, Coenraads PJ, Elsner P, et al; European Dermato-Epidemiology Network (EDEN). Epidemiology of skin diseases in Europe. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(2):212-8.
8. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation- global burden of disease from solar ultraviolet radiation- WHO report. 2006. Report No.: Environmental Burden of Disease Series N 13.
9. Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M, et al.. *Ata Med Port.* 2000; 13(5-6):247-54.
10. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007; 156(2):222-30.
11. Stockfleth E, Terhorst D, Braathen L, Cribier B, Cerio R, Ferrandiz C, et al., on behalf of the European Dermatology Forum. European Dermatology Forum. [Online]; 2010 [consultado: 2012 10 25]. Disponível em: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratosis-update2011.pdf.
12. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008; 18(6):651-9.
13. European public assessment report (EPAR) do Picato®. [consultado em 2/07/2014] Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002275/WC500135327.pdf.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339:b2700.
15. Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011).* The Cochrane Collaboration, 2011. [consultado em 2/07/2014]. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>.
16. Cochrane Review Manager Software. Version 5.2. [consultado em 2/07/2014]. Disponível em: <http://tech.cochrane.org/Revman>.
17. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327:557-60.
18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-88.
19. Berman B, Goldenberg G, Hanke CW, Tyring SK, Werschler WP, Knudsen KM, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(6):741-7.
20. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations

Artigo Original

- in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(6):451-64.
21. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(5):467-73.
 22. Australian Institute of Health and Welfare. Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia, 2000-01. Canberra: AIHW; 2005.
 23. Serup J, Lindblad AK, Maroti M, Kjellgren KI, Niklasson E, Ring L, et al. To follow or not to follow dermatological treatment--a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86(3):193-7.
 24. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1 Suppl 1):S28-38.
 25. Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, Melgaard A, Larsson T, Tyring SK. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(6):666-70.
 26. Bettencourt MS. Use of ingenol mebutate gel for actinic keratosis in patients in a community dermatology practice. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(3):269-73.
 27. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004415.
 28. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013; 169(2):250-9.
 29. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al., Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2):265-8.
 30. Alomar A, Bichel J, McRae S, Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007; 157(1):133-41.

ANEXO I

Equação de pesquisa eletrónica

1. Ingenol mebutate [TI, AB]
2. Picato [TI, AB]
3. 3-ingenyl angelate [Supplementary Concept]
4. 1 OR 2 OR 3
5. "Actinic Keratosis"[Mesh]
6. Actinic Keratosis [TI, AB]
7. (actin* OR solar) AND keratos*[TI, AB]
8. 5 OR 6 OR 7
9. 4 AND 8
10. Randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [TI, AB] OR placebo [TI, AB] OR drug therapy [Mesh] OR randomly [TI, AB] OR trial [TI, AB] OR groups [TI, AB]
11. Animals [Mesh] NOT humans [Mesh]
12. #10 NOT #11
13. #9 AND #12