

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Mebutato de ingenol

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5487251	Picato	2 bisnagas de gel doseadas a 150 µg/g	Leo Pharma A/S	102,48 €
5487269		2 bisnagas de gel doseadas a 150 µg/g		102,48 €

Escalão de comparticipação: Regime Geral – C (37 %);

Data de Comparticipação: 24/11/2014

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim Não

Indicações Terapêuticas à data da avaliação:

Classificação Farmacoterapêutica: O Picato é indicado para o tratamento cutâneo de queratose actínica não-hiperqueratósica e não hipertrófica, em adultos.

Código ATC: D06BX Other chemotherapeutics

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Mebutato de ingenol apresenta valor terapêutico e vantagem económica em relação à alternativa terapêutica imiquimod.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O mecanismo de ação do mebutato de ingenol para utilização na queratose actínica necessita ainda de ser totalmente caracterizado. Modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> demonstraram um mecanismo de ação duplo para os efeitos do mebutato de ingenol: 1) indução de morte celular na lesão local e 2) promoção de uma resposta inflamatória caracterizada pela produção local de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e por infiltração de células imunocompetentes.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Adequação das apresentações à posologia	<p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p> <p>A dose de 150 µg/g está indicada para o tratamento de queratose actínica no rosto e couro cabeludo, devendo ser aplicado um tubo de gel uma vez por dia na área afetada durante 3 dias consecutivos.</p>

	<p>A dose de 500 µg/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 consecutivos</p>
Enquadramento legal	<p>Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio</p>
Comparador selecionado	<p>Imiquimod É o fármaco tópico e o padrão participado pelo SNS para a mesma indicação clínica. Além disso, apresenta resultados clínicos que no plano da eficácia são globalmente sobreponíveis.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Picato (mebutato de ingenol) é um novo medicamento, com um novo mecanismo de ação (antibiótico e quimioterapêutico), com indicação para o tratamento cutâneo de queratose actínica não hiperqueratósica e não-hipertrófica em adultos.</p> <p>Modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> demonstraram um mecanismo de ação duplo para os efeitos do mebutato de ingenol: indução de morte celular na lesão local e promoção de uma resposta inflamatória caracterizada por infiltração de células imunocompetentes.</p> <p>Trata-se de uma patologia pré cancerosa cuja terapêutica tópica padrão participada pelo SNS é o Imiquimod.</p> <p>Este fármaco tem resultados a nível da eficácia sobreponíveis, mas com uma posologia menos cómoda, mais prologada, teoricamente mais susceptível de abandonos ou interrupções, como o confirmam ensaios, se bem que não em comparação directa.</p> <p>Este facto é importante porquanto, tratando-se de uma patologia pré cancerosa, uma menor taxa de abandonos é obviamente favorável.</p> <p>O efeito terapêutico ótimo pode ser avaliado, aproximadamente, 8 semanas depois do tratamento.</p> <p>Se a área tratada demonstrar uma resposta incompleta no exame de seguimento, o tratamento deverá ser cuidadosamente reavaliado e reconsiderada a sua monitorização.</p> <p>Não estão disponíveis dados clínicos para mais do que um ciclo de tratamento com 2 ou 3 dias consecutivos nem para tratamentos em mais do que uma área. Está globalmente correto o estudo apresentado pelo CEMBE quando nele se afirma que "o programa de desenvolvimento clínico do mebutato de ingenol incluiu 18 ensaios e 3 extensões de ensaios com o objetivo de avaliar a segurança de mebutato de ingenol a longo prazo.</p>

A meta-análise disponibilizada pelo requerente [1] incluiu 2 estudos de fase II e 4 estudos de fase III. Três destes ensaios avaliaram doentes com lesões no rosto e couro cabeludo e os outros 3 ensaios avaliaram doentes com lesões no tronco e extremidades.

Ao 57.º dia (altura em que foi avaliado o outcome primário: taxa de remoção completa das lesões de QA), o mebutato de ingenol esteve associado a uma maior taxa de remoção completa das lesões no rosto/couro cabeludo (38%; NNT=2,6) e no tronco/extremidades (30%; NNT=3,3), comparativamente ao placebo. As análises de subgrupos pré-especificadas nos protocolos dos ensaios de fase III por características clínico-demográficas (idade, género, fototipo e número de lesões na baseline) não mostraram globalmente diferenças significativas quanto à dimensão do efeito do MI vs. placebo.

Verificaram-se também diferenças clínica e estatisticamente significativas entre mebutato de ingenol e placebo em relação aos outcomes secundários de eficácia (remoção parcial das lesões e variação percentual do número de lesões de QA entre a baseline e o dia 57) e outcomes de eficácia exploratórios (questionário de satisfação com o tratamento), quer em doentes com lesões no rosto e couro cabeludo, quer com lesões no tronco e extremidades.

No que diz respeito à segurança e tolerabilidade, houve uma maior taxa de doentes com qualquer efeito adverso (18%; NNH:6) e com efeitos adversos relacionados com o tratamento (23%; NNH:4), comparativamente ao placebo.

Não houve diferenças quanto à taxa de abandonos por efeitos adversos. Mebutato de ingenol esteve associado a uma maior taxa de doentes com perturbações gerais e alterações no local de aplicação (14%; NNH:7,1).

Os resultados das 3 extensões em aberto mostram uma taxa de recorrência entre 50-63% nos doentes previamente tratados com mebutato de ingenol vs. 72-80% nos doentes anteriormente aleatorizados para placebo.

O tempo mediano de recorrência das lesões foi de 365 dias no grupo de mebutato de ingenol vs. 183 dias no grupo placebo. Apenas 1 doente (previamente tratado com mebutato de ingenol) apresentou efeitos adversos na área de tratamento considerados como não relacionados com o tratamento. Não houve nenhum abandono por efeitos adversos, efeitos adversos graves ou mortes.

A elevada prevalência, a morbilidade associada e o risco de malignidade (evolução para carcinoma espinocelular) são responsáveis pelo importante impacto social da QA. Em Portugal, estima-se que até 9,6% da população tenha QA, mais prevalente

nos homens e idosos.

Existem essencialmente duas abordagens terapêuticas para o tratamento da QA: terapêuticas direcionadas às lesões, incluindo procedimentos ablativos (cirurgia, laser, curetagem, criocirurgia) e terapêuticas tópicas de campo (terapia fotodinâmica, 5-fluorouracilo, diclofenac e imiquimod).

Estas duas abordagens podem ser complementares, sendo que, de acordo com as normas de orientação clínica, os doentes com múltiplas lesões devem ser tratados com uma terapêutica de campo.

O valor terapêutico acrescentado do mebutato de ingenol deve ser estabelecido contra a melhor opção terapêutica disponível comparticipada. Neste caso, consideramos ser o imiquimod 5% (Aldara), por estar comparticipado pelo SNS e ser a terapêutica tópica padrão nesta patologia.

Acresce que o imiquimod, segundo a Cochrane, está associado a melhores resultados para alguns outcomes do que a crioterapia e o 5- fluorouracilo e por representar a prática clínica nacional (as vendas de diclofenac 3% são residuais e o 5-fluorouracilo não está disponível).

Não existem ensaios comparativos diretos entre mebutato de ingenol e imiquimod – o que se lamenta-, pelo que apenas podem ser realizadas comparações indiretas.

Se assumirmos uma eficácia semelhante (como sugerido pela Cochrane), o valor terapêutico acrescentado de Picato comparativamente ao imiquimod provém:

- 1) do melhor perfil de segurança e tolerabilidade (segundo a Cochrane, Imiquimod 5% [Aldara] está 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 a meta-análise do CEMBE, não há diferenças entre mebutato de ingenol e placebo);
- 2) da maior simplicidade e menor duração do esquema terapêutico (uma aplicação de Picato gel 2 ou 3 dias consecutivos deixando secar durante 15 minutos versus três aplicações de Aldara® creme por semana durante 4 semanas, antes da hora normal de deitar e deixar actuar na pele durante 8 horas), o que se traduz numa maior comodidade/conveniência e potencial maior adesão à terapêutica”.

Como se pode ler no estudo apresentado pelo CEMBE [1], “o mebutato de ingenol está associado a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa da taxa de remoção completa e parcial de lesões de QA, quer no rosto e couro cabeludo, quer no tronco e extremidades, quando cotejado contra o placebo. Este benefício foi verificado para todo o espectro de características clínico-demográficas dos doentes”.

Não existem ensaios comparativos diretos entre Mebutato de Ingenol e imiquimod, pelo que apenas podem ser realizadas comparações indiretas. Se assumirmos uma eficácia semelhante (tal como sugerido pela Cochrane), o valor terapêutico acrescentado de Picato comparativamente ao imiquimod provém:

- Melhor perfil de segurança e tolerabilidade.

Segundo a Cochrane, Imiquimod 5% [Aldara] está associado a um risco 2,6 vezes superior de abandono da terapêutica por efeitos adversos [IC95%: 1,6 a 4,2], enquanto de acordo com a meta-análise do CEMBE, não há diferenças entre MI e placebo.

- Maior simplicidade e menor duração do esquema terapêutico de Picato o que se traduz numa maior comodidade/conveniência e potencial maior adesão à terapêutica.

- Uma aplicação de Picato gel 2 ou 3 dias consecutivos deixando secar durante 15 minutos versus três aplicações de Aldara® creme por semana durante 4 semanas, antes da hora normal de deitar e deixar atuar na pele durante 8 horas.

- Ao contrário de Aldara, Picato está disponível em duas dosagens diferenciadas por localização anatómica, permitindo uma melhor individualização da terapêutica.

De acordo com uma revisão da literatura, a não adesão à terapêutica dermatológica, em geral, varia entre 34% e 45%.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>1 tratamento com mebutato de ingenol correspondente a 3 aplicações (1 aplicação/dia durante 3 dias)</p> <p>vs.</p> <p>1,65 tratamentos* com imiquimod, sendo que cada tratamento corresponde a 12 aplicações (3 aplicações/semana durante 4 semanas)</p> <p>* Nos ensaios clínicos de imiquimod – Jorizzo, J. et al. (2010) e Alomar et al. (2007), a proporção de doentes que realizou dois ciclos de tratamento com imiquimod foi de 71% e de 59%, respetivamente, o que corresponde a cerca de 65% dos doentes a fazer um 2.ª ciclo de tratamento.</p>
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Mebutato de ingenol apresenta vantagem económica em relação a imiquimod

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa, J.; Sousa, R.; Alarcão, J.; Issufo, A.; Borges, M; Vaz Carneiro, A.; “Avaliação Técnico-Científica do Valor Terapêutico Acrescentado de Mebutato de Ingenol (Picato) no Tratamento Cutâneo da Queratose Actínica”; CEMBE – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa para LEO Farmacêuticos, Lda.; 5 de fevereiro de 2013, não publicado.
2. RCM de Picato
3. RCM de Aldara
4. 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. *The British Journal of Dermatology*. . ISSN 0007-0963. 157:1 (2007) 133–141. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07942.x.
5. Jorizzo, Joseph L. et al. - A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. . ISSN 1545-9616. 9:9 (2010) 1101–1108.
6. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S2-9.
7. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*.2000 Jan;42(1 Pt 2):23-4.
8. 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):1029–1031.
9. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007 Sep;33(9):1099-101.
10. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis:Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S10-9.
11. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Hubert P, Delvenne P, Piérard GE. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novelpharmacological issues. *Eur J Dermatol*. 2008 Jan-Feb;18(1):6-10.
12. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2007 Sep;46(9):895-904.
13. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006Jul-Aug;16(4):335-9.
14. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol* 2002;146:810-5.
15. Goldberg LH, Chang JR, Baer SC, Schmidt JD. Proliferative actinic keratosis: three

- representative cases. *Dermatol Surg* 2000;26:65-9.
16. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, Sotiriadis D, Ioannides D, Aquilina S, Apap C, Micallef R, Scerri L, Pitkänen S, Saksela O, Altsitsiadis E, Hinrichs B, Magnoni C, Fiorentini C, Majewski S, Ranki A, Proby CM, Stockfleth E, Trakatelli M; EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167 Suppl 2:36-42.
 17. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, Schiller M. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol*. 2009 Jul-Aug;19(4):345-54.
 18. Akimoto S, Suzuki Y, Ishikawa O. Multiple actinic keratoses and squamous cell carcinomas on the sun-exposed areas of widespread vitiligo. *Br J Dermatol*. 2000 Apr;142(4):824-5.
 19. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):1087-93.
 20. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71.
 21. Eskelinen A, Halme K, Lassus A, Idänpään-Heikkilä J. Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Photodermatol*. 1985 Feb;2(1):10-4.
 22. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):425-34.
 23. Lebowitz M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149 Suppl 66:31-3.
 24. 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.
 25. Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M, Santos C, Costa V, Velho G, Oliveira M, Ferreira E, Taveira M, Silva NS, Granado E, Lemos A, Calheiros JM. [Prevalence of cutaneous lesions in Freixo de Espada à Cinta]. *Ata Med Port*. 2000 Sep-Dec.;13(5-6):247-54.
 26. Stratigos A, Nikolaou V, Kedicoglou S, Antoniou C, Stefanaki I, Haidemenos G, Katsambas AD. Melanoma/skin cancer screening in a Mediterranean country: results of the Euromelanoma Screening Day Campaign in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan;21(1):56-62.
 27. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence

-
- of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. Arch Dermatol. 2006 Jun;142(6):722-6.
28. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, Grob JJ. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. Dermatology. 2008;216(3):194-9.
29. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. Br J Cancer. 1996 Oct;74(8):1302-7.
30. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. Br J Dermatol. 1986 Dec;115(6):649-55.
31. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, et al. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese--risk factors and prevention. J Epidemiol 1999 Dec;9(6 Suppl):S14-S21.
32. Esmann S, Jemec GB. Management of actinic keratosis patients: a qualitative study. J Dermatolog Treat. 2007;18(1):53-8.
- Williams H, Svensson A, Diepgen T, Naldi L, Coenraads PJ, Elsner P, Grob JJ, Bouwes Bavinck JN; European Dermato-Epidemiology Network (EDEN). Epidemiology of skin diseases in Europe. Eur J Dermatol. 2006 Mar-Apr;16(2):212-8.
33. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. Pharmacoeconomics.2009;27(6):451-64.
34. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. Ata Derm Venereol. 2008;88(5):467-73.
35. Society for Investigative Dermatology, American Academy of Dermatology Association. The burden of skin diseases, 2005. Disponível a partir: URL:<http://www.lewin.com/;media/lewin/> Acedido em outubro, 2012.
36. MacKie RM. Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Sep;18(5):552-5.
37. Australian Institute of Health and Welfare. Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia, 2000-01. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2005.
38. 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 Feb;156(2):222-30.
39. Stockfleth E, Terhorst D, Braathen L, Cribier B, Cerio R, Ferrandiz C, Giannetti A, Kemeny L, Lindelof B, Neumann M, Sterry W, Kerl H, on behalf of the European Dermatology Forum. European Dermatology Forum. [Online].; 2010 [citado a: 2012 10 25. Disponível a partir: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratoses-

update2011.pdf.

40. 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 Nov-Dec;18(6):651-9.
41. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD004415.
42. Cochrane Review Manager Software. Version 5.1. Disponível a partir: <http://www.ccims.net/revman>.
43. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta- analyses. *BMJ* 327: 557–560, 2003.
44. Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 1985; 41: 55-68.
45. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled ClinicalTrials* 1986; 7: 177-188.
46. Jorizzo JL, Ceilley RI,. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S28-38.
47. Serup J, Lindblad AK, Maroti M, Kjellgren KI, Niklasson E, Ring L, Ahlner J. To follow or not to follow dermatological treatment--a review of the literature. *Ata Derm Venereol.* 2006;86(3):193-7.
48. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:114-6.
49. Cochrane Review Manager Software. Version 5.1. Disponível a partir: <http://www.ccims.net/revman>.