

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KLISYRI (TIRBANIBULINA)

*Tratamento de campo da queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica (Olsen grau 1) da face ou do couro cabeludo em adultos*

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13/05/2024

---

Klisyri (Tirbanibulina)

**DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TAIM): 02/05/2024**

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Tirbanibulina

**Nome do medicamento:** Klisyri

**Apresentação(ões):** 5 Unidades, Pomada, 2.5 mg/250 mg, registo n.º 5820063

**Titular da AIM:** Almirall, S.A

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** NA

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Klisyri (Tirbanibulina) foi sujeito a avaliação de comparticipação para o tratamento de campo da queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica (Olsen grau 1) da face ou do couro cabeludo em adultos.

Face ao comparador diclofenac 3%, o medicamento Klisyri (tirbanibulina) apresenta indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

Face aos comparadores imiquimod a 3,75% ou 5%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), e terapia fotodinâmica em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo, o medicamento Klisyri (tirbanibulina) não demonstrou valor terapêutico acrescentado, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. O Titular de AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, conforme solicitado pelo referido Titular.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Queratose Actínica (QA) é uma doença de pele que resulta do crescimento anormal de queratinócitos epidérmicos alterados. Está associada a exposição solar e ocorre mais frequentemente em áreas fotoexpostas como mãos e face, principalmente em indivíduos de pele clara e idade avançada. Pode ser considerada uma lesão pré-maligna uma vez que a maioria dos carcinomas espinocelulares (CEC) se desenvolvem a partir destas lesões.

A lesão característica tem um aspeto eritematoso e hiperqueratosico com sensação áspera ao toque. Normalmente não estão associados sintomas, mas podem ocorrer sensação de ardor, picadas ou prurido.

Existem várias apresentações clínicas de QA: atrófica (lesão seca com escamas numa base eritematosa sem bordo definido), hiperqueratósica (pápulas e placas com escama ou crosta com possível massa cónica ou corno cutâneo), Bowenóide (semelhante a doença de Bowens – placas em escama eritematosa com bordos bem definidos), acantolítica (com acantolise focal), liquenóide (lesão com eritema pronunciado na base, histologicamente associado a um infiltrado liquenóide) e pigmentada (aparência hiperpigmentada ou reticular).

O tratamento da QA tem por objetivo melhoria cosmética, diminuição dos sintomas e, principalmente, prevenção do desenvolvimento de cancro da pele.

O risco de uma lesão de QA progredir para CEC está estimado em 0.025% - 16% ao ano. O risco de um doente com cerca de 8 lesões de QA desenvolver CEC ao longo de 10 anos está estimado em 6-10%.

Cerca de 15-25% das lesões podem regredir espontaneamente ao fim de um ano, ainda que possam ocorrer recidivas. Os recetores de transplante de órgão têm um risco de recorrência mais elevado pela imunossupressão a que estão sujeitos.

Não foram encontrados dados de incidência na população portuguesa. Um estudo americano estimou que cerca de 14% de doentes que recorreram a consulta de dermatologia teriam um diagnóstico de QA. Assim, estima-se que nos continentes a norte do equador, como a Europa, 11-25% da população adulta

venha a ter uma lesão de QA. Já na Austrália foi estimado que cerca de 40% das pessoas com 20-69 desenvolveriam QA. Foi estimada uma incidência de 53.99 por 100.000 pessoas anos num estudo coreano.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A tirbanibulina é uma nova molécula indicada para o tratamento de campo das queratoses actínicas não hiperqueratóticas nem hipertróficas, da face e couro cabeludo, em adultos.

O seu mecanismo de ação envolve a ligação desta molécula à tubulina, com subsequente interrupção do ciclo celular e indução da apoptose.

Atualmente, no tratamento da patologia para a qual a tirbanibulina se encontra indicada, existem fármacos e procedimentos terapêuticos disponíveis. Entre os primeiros, em Portugal, destaca-se o diclofenac em gel (30 mg/g), o ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), o imiquimod (3,75% e 5%) creme.

Entre os segundos, destaca-se, de forma mais consolidada, a terapia fotodinâmica, os peelings químicos e laserterapia ablativa de varrimento.

### **Adequação das apresentações à posologia<sup>1</sup>**

A posologia recomendada é a aplicação uma vez por dia, durante um ciclo de tratamento de 5 dias consecutivos. A apresentação submetida a avaliação parece adequada.

### **Horizonte temporal<sup>1</sup>**

Um dos objetivos desta terapêutica é a redução do aparecimento de novas lesões, que poderão surgir até um ano depois do primeiro tratamento.

Propõe-se, por isso, que o horizonte temporal de monitorização seja de 12 meses, incluindo quatro semanas de realização efetiva da terapêutica.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de tirbanibulina para o “*para o tratamento de campo da queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica (Olsen grau 1) da face ou do couro cabeludo em adultos*”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de tirbanibulina.

**Tabela 1: Populações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I) da face, e/ou couro cabeludo	Tirbanibulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ diclofenac sódico em gel (30 mg/g)</li> <li>▪ ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g)</li> <li>▪ imiquimod (3,75% e 5%) creme</li> <li>▪ terapia fotodinâmica</li> <li>▪ peelings químicos</li> <li>▪ laserterapia ablativa de varrimento</li> </ul>

#### Termos de comparação

**Tabela 2: termos de comparação**

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	
		Tirbanibulina - 10 mg/g pomada, uma vez por dia, durante um ciclo de tratamento de 5 dias consecutivos

	<b>Medicamento comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diclofenac sódico em gel (30 mg/g): aplicado localmente na área afetada duas vezes por dia durante de 60 a 90 dias</li> <li>- ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g) – aplicado uma vez por dia na área afetada, até que as lesões sejam completamente eliminadas ou durante um período máximos de 12 semanas</li> <li>- imiquimod 5% creme – aplicar 3 vezes por semana durante 4 semanas antes da hora normal de deitar e deixar atuar na pele durante, aproximadamente, 8 horas.</li> <li>- imiquimod 3,75% creme - uma vez ao dia à hora de deitar, na pele da zona afetada (área), em dois ciclos de tratamento de 2 semanas cada, separados por um ciclo de 2 semanas sem tratamento</li> <li>- Terapia fotodinâmica</li> <li>- Peelings químicos</li> <li>- Laserterapia ablativa de varrimento</li> </ul>
<b>Outros elementos a considerar na comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	NA
	<b>Medicamento comparador</b>	NA

#### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

**Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância**

<b>Medida de resultado</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Importância</b>
Reversão parcial da queratose actínica	5	Importante
Qualidade de vida	7	crítico
Reversão completa da queratose actínica	8	Crítica

Evolução para carcinoma espinocelular	9	Crítica
Melhoria cosmética	6	Importante
Taxa de recidiva	6	Importante
Eventos adversos globais	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	7	Crítico
Alteração cosmética por eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura<sup>2</sup> para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos da queratose actínica e, nomeadamente, imiquimod a 3,75% ou 5%, diclofenac 3%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), criocirurgia, e terapia fotodinâmica.

O TAIM submeteu também uma meta-análise em rede<sup>2</sup> comparando tirbanibulina com os comparadores identificados.

Foi considerado que a meta-análise em rede era relevante para a presente avaliação.

Do total, 23 estudos foram considerados adequados e incluídos na rede de evidência. Estes estudos permitiam comparar tirbanibulina com imiquimod a 3,75% ou 5%, diclofenac 3%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), e terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo). É, no entanto, de salientar, que a avaliação do efeito do tratamento foi realizada em tempos diferentes, nos diferentes estudos, dificultando a interpretação dos resultados. Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento,

o diclofenac 90 a 120 dias após início do tratamento, ácido salicílico mais 5-FU 4 semanas após início do tratamento, imiquimod 8 a 12 semanas após início de tratamento, terapia fotodinâmica 12 semanas após o fim de tratamento.

## Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede<sup>2</sup>

### Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura tendo sido identificadas 1.063 citações, das quais 172 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 29 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, tendo 23 estudos sido incluídos na rede de evidência. Assim, 23 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, dos quais 18 estudos permitiam comparar o efeito de 12 tratamentos na taxa de remissão completa. A maioria dos estudos avaliava o efeito da terapia fotodinâmica.

A Tabela 4 resume as principais características dos estudos selecionados.

**Tabela 4: Características gerais dos estudos incluídos**

Estudo	Referência(s)	Intervenções	Nº doentes aleatorizado	Idade Média (DP)	Género % Masculino	Tempo desde o diagnóstico	Nº lesões por doente Média (DP)	Tratamento prévio N (%)	Gravidade N (%)	Tipo de pele Fitzpatrick N (%)
AK 03		ALA-PDT PLA-PDT	69 34	70,4 (8,3) 71,4 (6,8)	84,0% 76,0%	NR	5,8 (1,9) 5,5 (1,9)	NR	NR	I: 5 (7) II: 57 (83) III: 7 (10) IV: 0 (0) ----- I: 4 (12) II: 28 (82) III: 2 (6) IV: 0 (0)
AK 04	Hauschild <i>et al.</i> 2009 [23]	ALA-PDT PLA-PDT Criocirurgia	148 49 149	70,0 (8,3) 71,6 (7,5) 70,6 (8,7)	70,0% 82,0% 70,0%	NR	5,8 (1,6) 5,9 (1,8) 5,4 (1,6)	NR	NR	I: 32 (22) II: 92 (62) III: 24 (16) IV: 0 (0) ----- I: 9 (18) II: 30 (61) III: 8 (16) IV: 2 (4) ----- I: 22 (15) II: 105 (70) III: 20 (13) IV: 2 (1)
ALA-AK-CT001 EUCTR-2006-000314	EUCTR000314_2006 [24]	ALA-PDT PLA-PDT	28 27					NR. Não tem dados por braço de tratamento		
ALA-AK-CT002 NCT02799069 EUCTR-2007-006854	Dirschka <i>et al.</i> 2012 [25] NCT02799069 EUCTR-2016 [26]	ALA-PDT MAL-PDT PLA-PDT	248 246 76	70,2 (7,2) 71,0 (6,9) 71,5 (6,7)	86,3% 83,3% 78,9%	NR	6,1 (1,6) 6,3 (1,5) 6,4 (1,4)	NR	NR	I: 3 (1,2) II: 90 (36,3) III: 118 (47,6) IV: 35 (14,1) V-VI: 2 (0,8) ----- I: 6 (2,4) II: 82 (33,3)

Estudo	Referência(s)	Intervenções	Nº doentes aleatorizado	Idade Média (DP)	Género % Masculino	Tempo desde o diagnóstico	Nº lesões por doente Média (DP)	Tratamento prévio N (%)	Gravidade N (%)	Tipo de pele Fitzpatrick N (%)
										III: 133 (54,1) IV: 23 (9,3) V-VI: 2 (0,8) I: 2 (2,6) II: 27 (35,5) III: 43 (56,6) IV: 4 (5,3) V-VI: 0 (0)
ALA-AK-CT003 NCT02799082 EUCTR-2007-003371-39	Szeimies <i>et al.</i> 2010 [27] NCT02799082_2016 [28]	ALA-PDT PLA-PDT	81 41	70,4 (5,1) 70,6 (6,6)	90,1% 78,0%	NR	5,7 (NR) 5,5 (NR)	NR	NR	I: 5 (6,2) II: 42 (51,9) III: 32 (39,5) IV: 2 (2,5) V-VI: NR I: 1 (2,4) II: 29 (70,7) III: 11 (26,8) IV: NR V-VI: NR
ALA-AK-CT007 NCT01966120 EUCTR-2013-002510-12	Reinhold <i>et al.</i> 2016 [29]	ALA-PDT PLA-PDT	55 32	71,9 (6,4) 71,0 (6,4)	91,0% 91,0%	NR	5,4 (1,0) 5,4 (1,2)	NR	Mild: 106 (35,6) Moderate: 192 (64,4) Mild: 61 (35,3) Moderate: 112 (64,7)	I: 1 (2) II: 28 (51) III: 19 (34) IV: 6 (11) V-VI: 1 (2) I: 0 (0) II: 12 (38) III: 19 (59) IV: 1 (3) V-VI: 0 (0)
Alomar 2007	Alomar <i>et al.</i> 2007 [30]	IMQ 5% PLA	129 130	70,3 (NR) 71,9 (NR)	89,1% 86,9%	NR	NR	NR	NR	I: 22 (17,1) II: 64 (49,6) III: 36 (27,9) IV: 7 (5,4) I: 19 (14,6) II: 65 (50,0) III: 39 (30,0)

Estudo	Referência(s)	Intervenções	Nº doentes aleatorizado	Idade Média (DP)	Género % Masculino	Tempo desde o diagnóstico	Nº lesões por doente Média (DP)	Tratamento prévio N (%)	Gravidade N (%)	Tipo de pele Fitzpatrick N (%)
										IV: 7 (5,4)
EUCTR-2014-001621-33	EUCTR001621_2014 [32]	DICLO 3% PLA	147 146							NR. Não tem dados por braço de tratamento
EUCTR-2016-000712-15	EUCTR000712_2016 [33]	IMQ 5% PLA	143 142							NR. Não tem dados por braço de tratamento
Jorizzo 2007	Jorizzo <i>et al.</i> 2007 [34]	IMQ 5% PLA	123 123		NR		Total: 758 Total: 713	NR	NR	NR
LEIDA 2 NCT01453179 EUCTR-2010-022054-16	EUCTR022054_2011 [35]	IMQ 5% DICLO 3%	110 111	71,36 (8,1) 70,75 (8,4)	83,6% 89,2%	NR	NR	NR	NR	NR
NCT00605176	Swanson <i>et al.</i> 2010 [36]	IMQ 3.75% PLA	160 159	64,5 (10,6) 64,3 (8,9)	82,5% 81,8%	NR	10,9 (4,4) 11,3 (4,7)	NR	NR	I-II: 96 (60,0) III-IV 63 (39,4) V: 1 (0,6) I-II: 77 (48,4) III-IV 79 (49,7) V: 3 (1,9)
NCT00987246 * EUCTR-2007-003889-18	Stockfleth <i>et al.</i> 2011 [37]	5FU 0.5%+SA 10% DICLO 3% PLA	187 185 98	71,9 (45-94) 71,6 (46-86) 72,3 (59-85)	84,7% 85,0% 84,3%	NR	5,8 (1,6) 5,8 (1,7) 5,5 (1,5)	NR	NR	I-II: 96 (60,0) III-IV 12 (38) III: 19 (59) <sup>f</sup>
NCT01203878	NCT01203878_2010 [38]	IMQ 3.75% + PDT IMQ 3.75%	9 9	63,0 (7,0) 61,0 (6,0)	66,7% 33,3%	NR	18,3 (5,6) 19,9 (5,6)	NR	NR	

Estudo	Referência(s)	Intervenções	Nº doentes aleatorizado	Idade Média (DP)	Género % Masculino	Tempo desde o diagnóstico	Nº lesões por doente Média (DP)	Tratamento prévio N (%)	Gravidade N (%)	Tipo de pele Fitzpatrick N (%)
NCT01475955	NCT01475955_2011 [39] Parisier <i>et al.</i> 2016 [40]	ALA-PDT PLA-PDT	47 46	66,4 (10,6) 68,4 (9,4)	85,1% 87,0%	NR	NR	NR	NR	NR
NCT02281682	Jansen <i>et al.</i> 2019 [43]	MAL-PDT IMB 0.015% 5-FU IMQ 5%	156 157 155 156	73 (55-90) ** 72 (51-94) ** 74 (48-90) ** 73 (48-94) **	89,7% 88,5% 87,7% 91,7%	NR	16,5 (5-37) ** 15,0 (5-40) ** 16,0 (5-48) ** 16,0 (5-48) **	NR	Lesões Olsen grade I-II: 143 (91,7) ≥1 Lesão Olsen grade III: 13 (8,3)  Lesões Olsen grade I-II: 144 (91,7) ≥1 Lesão Olsen grade III: 12 (7,7)  Lesões Olsen grade I-II: 144 (92,9) ≥1 Lesão Olsen grade III: 11 (7,1)  Lesões Olsen grade I-II: 575 (92,1) ≥1 Lesão Olsen grade III: 49 (7,9)	I: 67 (42,9) II: 79 (50,6) III: 10 (6,4)  I: 61 (38,9) II: 81 (51,6) III: 15 (9,6)  I: 63 (40,6) II: 81 (52,3) III: 11 (7,1)  I: 67 (42,9) II: 79 (50,6) III: 10 (6,4)
NCT02289768	Stockfleth <i>et al.</i> 2017 [44]	5FU 0.5%+SA 10% PLA	111 55	71,8 (7,3) 72,8 (6,9)	85,2% 92,7%	NR	5,6 (1,4) 5,6 (1,5)	NR	Grade I: 56,1 Grade II: 43,9  Grade I: 57,6 Grade II: 42,4	I: 8,3% II: 78,7% III: 12,0% IV: 0,9%  I: 9,1% II: 83,6% III: 7,3%

Estudo	Referência(s)	Intervenções	Nº doentes aleatorizado	Idade Média (DP)	Género % Masculino	Tempo desde o diagnóstico	Nº lesões por doente Média (DP)	Tratamento prévio N (%)	Gravidade N (%)	Tipo de pele Fitzpatrick N (%)
NCT02952898	NCT02952898_2016 [45]	DICLO 3% GDC 695 PLA	220 221 224	69,6 (9,8) 70,2 (9,4) 69,1 (9,3)	79,5% 85,8% 83,9%	NR	NR	NR	NR	IV: 0,0%
NCT03285477	Blauvelt <i>et al.</i> 2021 [2]	TIRBA PLA	175 176	69,5 (8,6) 70,2 (9,4)	84,0% 88,0%	NR	6 (5-7) § 6 (5-7) §	NR	NR	I-II: 123 (70) I-II: 142 (81)
NCT03285490	Blauvelt <i>et al.</i> 2021 [2]	TIRBA PLA	178 173	69,1 (8,7) 70,2 (8,9)	89,0% 87,0%	NR	6 (5-7) § 6 (5-7) §	NR	NR	I-II: 126 (71) I-II: 120 (69)
Parisier 2003	Parisier <i>et al.</i> 2003 [46]	MAL-PDT PLA-PDT	42 38	64 (31-84) † 67 (39-84) †	85,7% 89,5%	NR	Total: 260 Total: 242	32 (76) 32 (84)	NR	I: 11 (26) II: 19 (45) III: 8 (19) IV-V: 4 (10) I: 9 (24) II: 16 (42) III: 11 (29) IV-V: 2 (5)
Parisier 2008	Parisier <i>et al.</i> 2008 [47]	MAL-PDT PLA-PDT	49 47	66,1 (43-86) 66,7 (48-89)	85,7% 78,7%	NR	8 (4-10) † 8 (4-10) †	NR	Lesões Olsen grade I: 259 (71) Lesões Olsen grade II: 104 (29)  Lesões Olsen grade I: 267 (74) Lesões Olsen grade II: 93 (26)	I: 12 (24) II: 22 (45) III-IV: 15 (31)  I: 10 (21) II: 26 (55) III-IV: 11 (24)
Zane 2014	Zane <i>et al.</i> 2014 [50]	MAL-PDT DICLO 3%	100 100	74 (9,0) 72 (8,0)	66,0% 76,0%	NR	Total: 869 Total: 805	NR	Grade I: 27 (3,1) Grade II: 448 (51,6) Grade III: 394 (45,3)  Grade I: 71 (8,8) Grade II: 495 (61,5) Grade III: 239 (29,7)	NR

†: estudo considerado apenas para os indicadores de segurança; †, corresponde ao N total; ALA: ácido 5-aminolevulinico; DICLO: diclofenac; \*\*: Mediana (mínimo – máximo); DP: desvio padrão; †: Média (mínimo-máximo); § Mediana (1º Quartil – 3º Quartil); 5FU+SA: 5-fluorouracilo+ácido salicílico; IMB: ingenol mebutato, IMQ: imiquimod; MAL: ácido 5-aminolevulinato de metilo; NR: não reportado; PLA: placebo; TIRBA: tirbanibulina

Fonte: extraído de Ref.2

## Meta-análise em rede

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, os seguintes:

- Taxa de reversão completa da queratose actínica
- Taxa de reversão parcial da queratose actínica
- Eventos adversos
- Eventos adversos graves
- Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Os estudos identificados tinham disponíveis as medidas de resultado descritas na Tabela 5.

**Tabela 5: Medidas de resultado reportadas nos estudos incluídos**

Estudo	Referência(s)	Remissão completa	Remissão parcial	Eventos adversos	Eventos adversos graves	Descontinuações devido a evento adverso
AK 03	Hauschild <i>et al.</i> 2009 [23]	X				
AK 04		X				
ALA-AK-CT001 EUCTR-2006-000314	EUCTR000314_2006 [24]	X				
ALA-AK-CT002 NCT02799069	Dirschka <i>et al.</i> 2012 [25]	X				X
EUCTR-2007-006854	NCT02799069_2016 [26]		X	X	X	
ALA-AK-CT003 NCT02799082	Szeimies <i>et al.</i> 2010 [27]	X				
EUCTR-2007-003371-39	NCT02799082_2016 [28]		X		X	
ALA-AK-CT007 NCT01966120 EUCTR-2013-002510-12	Reinhold <i>et al.</i> 2016 [29]	X	X	X	X	X
Alomar 2007	Alomar <i>et al.</i> 2007 [30]	X	X	X	X	X
EUCTR-2014-001621-33	EUCTR001621_2014 [32]				X	X
EUCTR-2016-000712-15	EUCTR000712_2016 [33]		X		X	X
Jorizzo 2007	Jorizzo <i>et al.</i> 2007 [34]	X	X			X
LEIDA 2 NCT01453179 EUCTR-2010-022054-16	EUCTR022054_2011 [35]				X	X
NCT00605176	Swanson <i>et al.</i> 2010 [36]	X	X	X	X	X
NCT00987246 EUCTR-2007-003889-18	Stockfleth <i>et al.</i> 2011 [37]			X	X	
NCT01203878	NCT01203878_2010 [38]	X			X	
NCT01475955	NCT01475955_2011 [39]				X	
NCT01475955	Pariser <i>et al.</i> 2016 [40]	X	X			
NCT02281682	Jansen <i>et al.</i> 2019 [43]		X	X		X
NCT02289768	Stockfleth <i>et al.</i> 2017 [44]	X	X	X	X	X
NCT02952898	NCT02952898_2016 [45]	X			X	X
NCT03285477	Blauvelt <i>et al.</i> 2021 [2]	X	X	X	X	X
NCT03285490		X	X	X	X	X
Pariser 2003	Pariser <i>et al.</i> 2003 [46]	X		X	X	X
Pariser 2008	Pariser <i>et al.</i> 2008 [47]	X		X	X	
Zane 2014	Zane <i>et al.</i> 2014 [50]	X	X			

Fonte: extraído de Ref. 2

## Aspetos metodológicos da meta-análise em rede

### *Modelo de efeitos fixos versus modelo de efeitos aleatórios*

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov.

Foi avaliado o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios sendo selecionado o modelo que apresentava menor DIC.

### *Inconsistência, heterogeneidade, e transitividade*

Foi avaliada a inconsistência (diferença entre estimativas diretas e indiretas) de cada comparação de pares incluídos em ciclos, utilizando o package gemtc do software estatístico R.

Foi avaliada a heterogeneidade de cada comparação de pares, utilizando o  $I^2$ , usando a seguinte categorização: 0-25%, sem heterogeneidade; 25-50%, baixa heterogeneidade; 50-75%, moderada heterogeneidade; >75%, alta heterogeneidade.

Foi avaliada a semelhança (transitividade), comparando as características dos estudos e das populações, de forma não quantitativa.

### *Características basais (heterogeneidade)*

#### *Aleatorização*

Todos os 23 estudos eram estudos aleatorizados. Contudo, na maior parte dos estudos não foi descrito o método de aleatorização.

#### *Tamanho da amostra*

Como pode ser observado na Tabela 4, o tamanho da amostra variou entre 18 doentes (NCT01203878) e 665 doentes (NCT02952898), com 6 estudos (EUCTR-2006-000314, Reinhold *et al*, NCT01203878, Parisier *et al* 2016, Parisier *et al* 2003, Parisier *et al* 2008) incluindo menos de 100 doentes.

### ***Duração do estudo***

A avaliação do efeito do tratamento foi realizada em tempos diferentes, nos diferentes estudos, dificultando a interpretação dos resultados. Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento, o diclofenac 90 a 120 dias após início do tratamento, ácido salicílico mais 5-FU 4 semanas após início do tratamento, imiquimod 8 a 12 semanas após início de tratamento, terapia fotodinâmica 12 semanas após o fim de tratamento.

### ***Definições das medidas de resultado***

A taxa de reversão completa da queratose actínica foi avaliada em todos os estudos pela proporção de doentes que não apresentavam lesões visíveis de queratose actínica na altura da avaliação. A exceção foi o estudo de Alomar *et al* (2007), que incluía um critério adicional (reversão histológica).

A taxa de reversão parcial da queratose actínica, foi definida de forma semelhante entre os diferentes estudos, como a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais.

### ***Características basais das populações incluídas nos diferentes estudos***

Em relação à gravidade da doença, avaliada pela escala de gravidade de Olsen, observou-se considerável heterogeneidade entre estudos: 6 estudos incluíam doentes com Olsen I ou II, 2 estudos (Jansen *et al*; Zane *et al*) incluíam doentes com Olsen I, II, ou III), e 15 estudos não reportavam este dado.

### ***Eficácia***

#### ***Comparação tirbanibulina vs. terapia fotodinâmica***

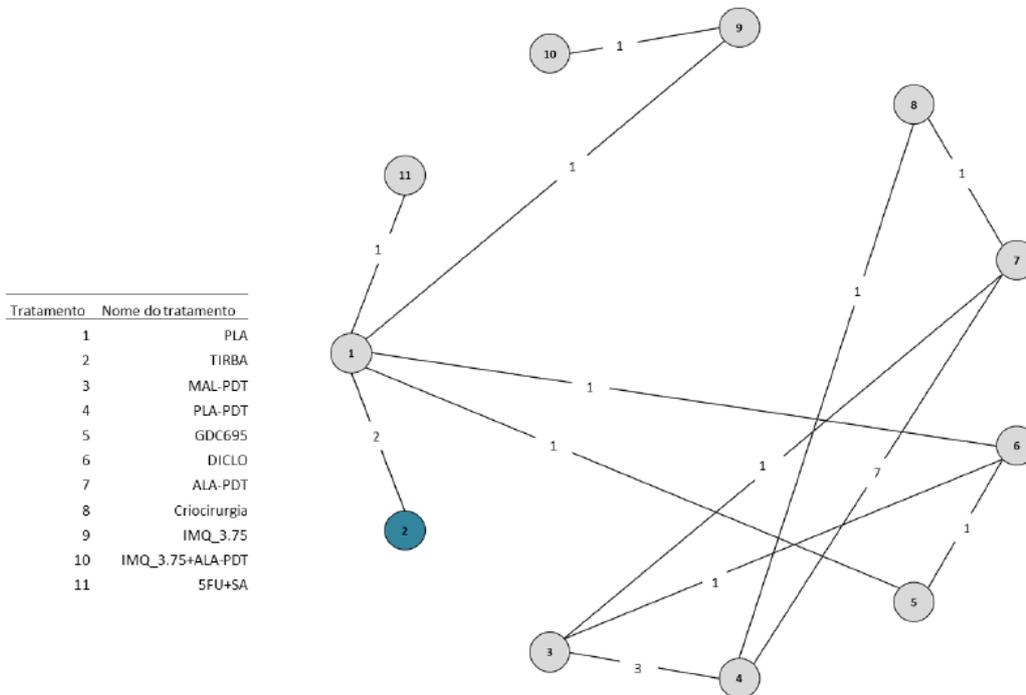
Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento, enquanto nos estudos de terapia fotodinâmica foi avaliado 12 semanas após o fim de tratamento. Este facto coloca em causa a validade dos resultados.

#### ***Taxa de reversão completa da queratose actínica***

A taxa de reversão completa da queratose actínica foi definida pela proporção de doentes que não apresentavam lesões visíveis de queratose actínica, avaliado após fim de tratamento, ou seja, foi avaliada pela reversão completa clínica. Apenas o estudo de Alomar *et al* 2007, incluiu a reversão completa histológica.

A Figura 1 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão completa, que incluía 16 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 1 - Rede de evidência para taxa de reversão completa**



Fonte: extraído de Ref. 2

A comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo era informada por 4 estudos, sendo a ligação feita via placebo – diclofenac - (estudos de Blauvelt *et al*; estudo NCT02952898; estudo de Zane *et al*).

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC semelhante nos dois modelos (EA-208,32; EF- 206,36).

Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo, observou-se uma razão de chances de 1,81 (ICr95% 0,40 a 7,42), que não teve significado estatístico.

A comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico era informada por 5 estudos, sendo a ligação feita via placebo – diclofenac – terapia fotodinâmica associada

a 5-aminolevulinato de metilo (estudos de Blauvelt *et al*; estudo NCT02952898; estudo de Zane *et al*; estudo de Dirschka *et al*).

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC semelhante nos dois modelos (EA-208,32; EF- 206,36).

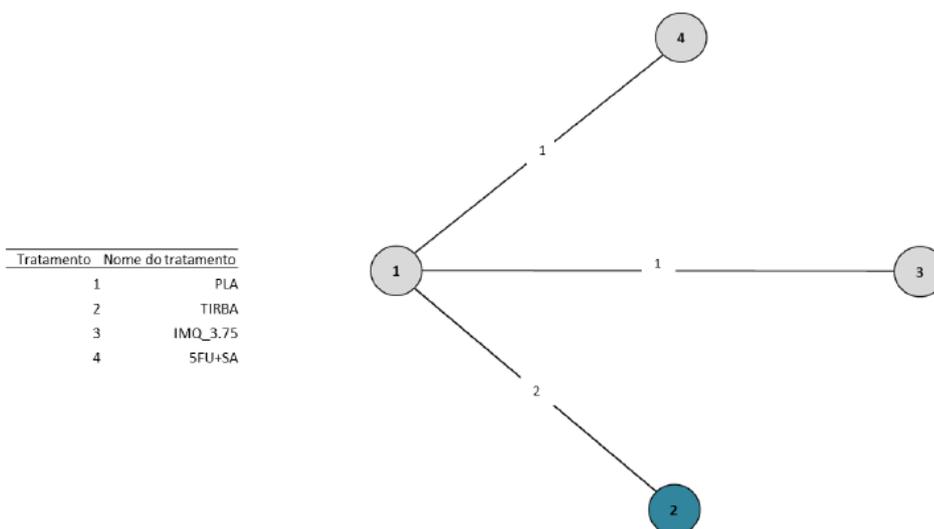
Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico, observou-se uma razão de chances de 2,44 (ICr95% 0,66 a 16,12), que não teve significado estatístico.

### **Taxa de reversão parcial da queratose actínica**

A taxa de reversão parcial da queratose actínica foi definida como a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais.

A Figura 2 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão parcial, que incluía 4 estudos, e 4 tratamentos. A rede não permitia comparar tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico, ou terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo.

**Figura 2 - Rede de evidência para taxa de reversão parcial**



Fonte: extraído de Ref. 2

A evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo), em relação a taxa de reversão parcial.

**Eventos adversos**

A Figura 3 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos, que incluía 10 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 3 - Rede de evidência para eventos adversos**



Fonte: extraído de Ref. 2

A comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo era informada por 4 estudos, sendo a ligação feita via placebo – diclofenac - (estudos de Blauvelt *et al*; estudo NCT02952898; estudo de Zane *et al*).

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-144,03; EF- 144,53).

Em relação incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo, observou-se uma razão de chances de 14,65 (ICr95% 0,36 a 586,02), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

A comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico era informada por 5 estudos, sendo a ligação feita via placebo – diclofenac – terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo (estudos de Blauvelt *et al*; estudo NCT02952898; estudo de Zane *et al*; estudo de Dirschka *et al*).

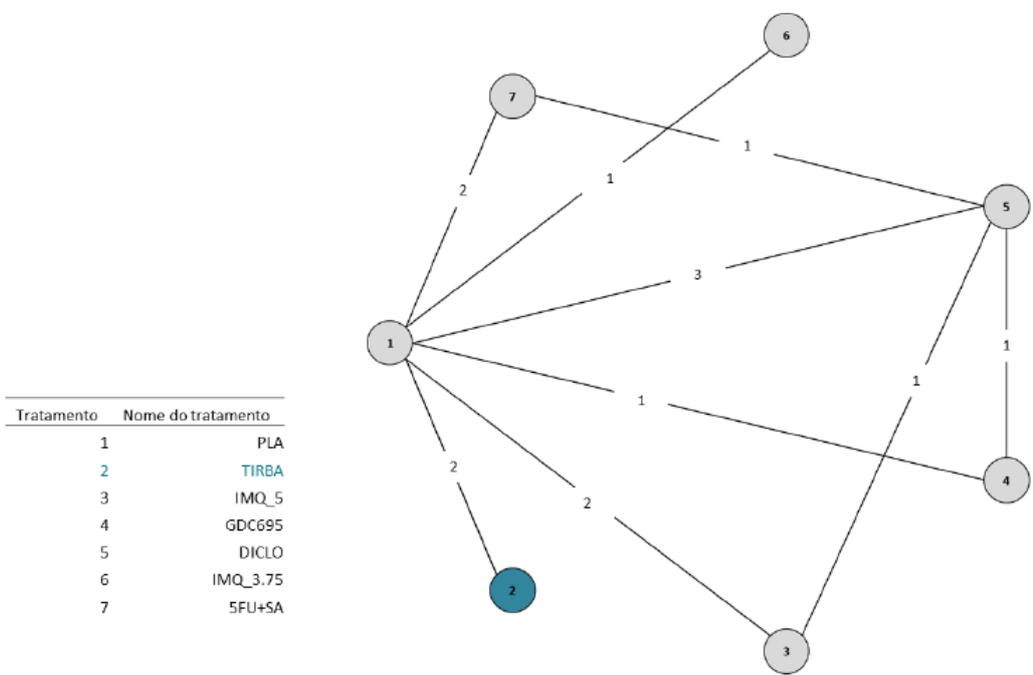
Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-144,03; EF- 144,53).

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico, observou-se uma razão de chances de 95,05 (ICr95% 0,41 a 140809,99), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

**Eventos adversos graves**

A Figura 4 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos graves, que incluía 10 estudos, e 7 tratamentos.

**Figura 4 - Rede de evidência para eventos adversos graves**



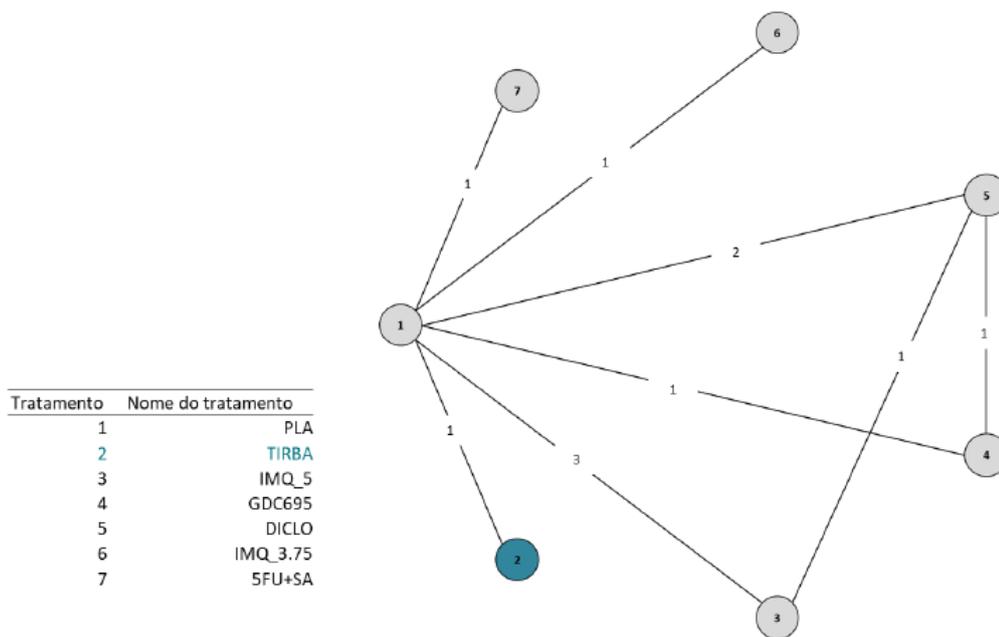
Fonte: extraído de Ref. 2

A evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo), em relação a taxa de reversão parcial.

### **Descontinuação do estudo por eventos adversos**

A Figura 5 apresenta a rede de evidência para descontinuação de tratamento por eventos adversos, que incluía 9 estudos, e 7 tratamentos.

**Figura 5 - Rede de evidência para eventos adversos graves**



Fonte: extraído de Ref. 2

A evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo), em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

### **Comparação tirbanibulina vs. imiquimod**

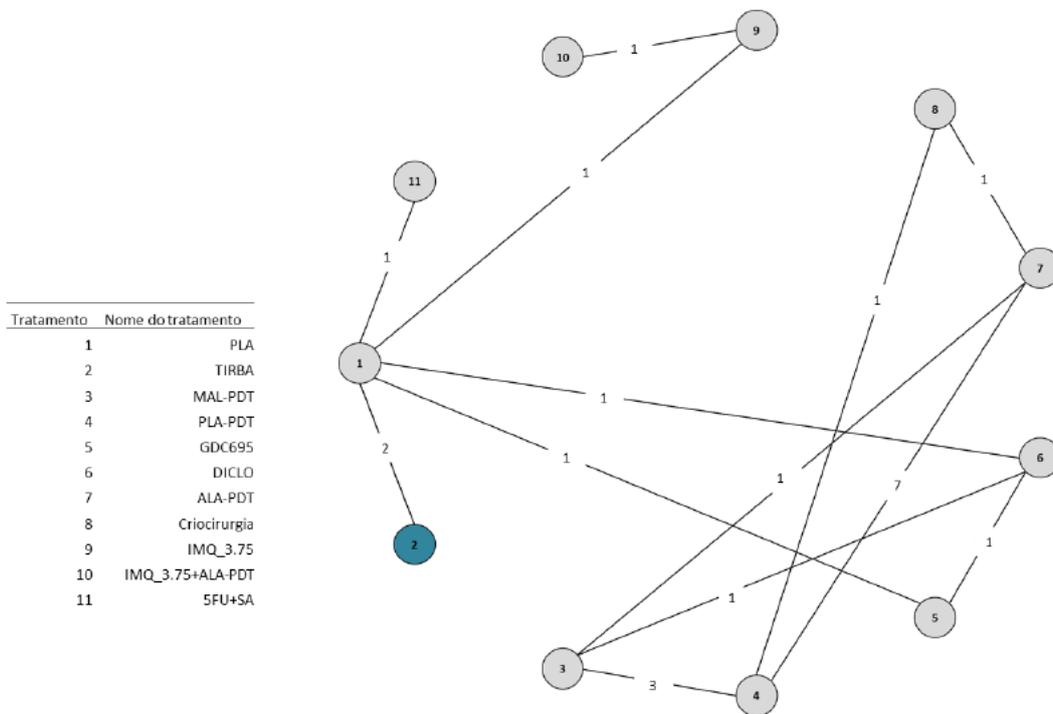
Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento, enquanto nos estudos de imiquimod foi avaliado 8 a 12 semanas após o fim de tratamento. Este facto coloca em causa a validade dos resultados.

**Taxa de reversão completa da queratose actínica**

A taxa de reversão completa da queratose actínica foi definida pela proporção de doentes que não apresentavam lesões visíveis de queratose actínica, avaliado após fim de tratamento, ou seja, para a maioria dos estudos, foi avaliada pela reversão completa clínica, excluindo por isso a reversão completa histológica. Apenas o estudo de Alomar *et al* 2007 avaliou a reversão histológica.

A Figura 6 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão completa, que incluía 16 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 6 - Rede de evidência para taxa de reversão completa**



Fonte: extraído de Ref. 2

A comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC semelhante nos dois modelos (EA-208,32; EF- 206,36).

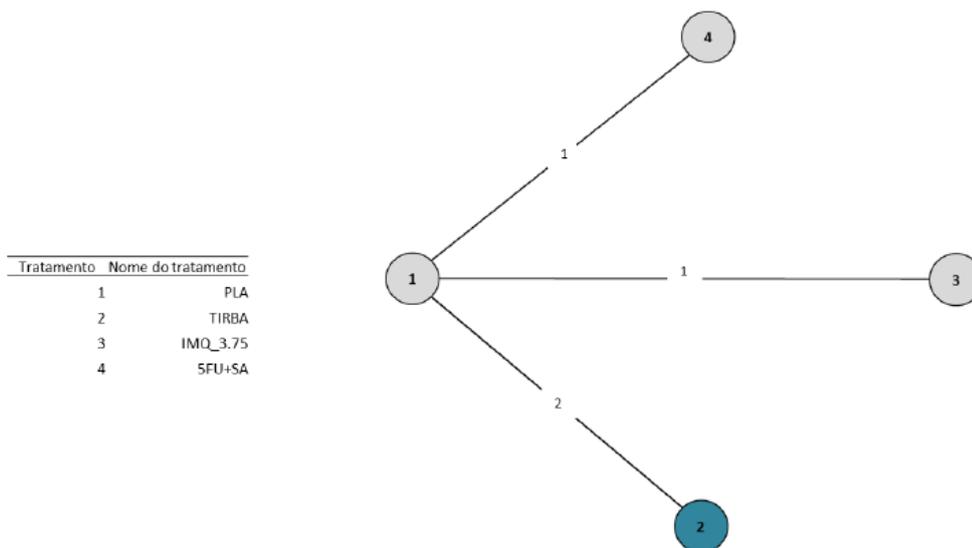
Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,78 (ICr95% 0,23 a 2,58), que não teve significado estatístico.

### **Taxa de reversão parcial da queratose actínica**

A taxa de reversão parcial da queratose actínica foi definida como a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais.

A Figura 7 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão parcial, que incluía 4 estudos, e 4 tratamentos.

**Figura 7 - Rede de evidência para taxa de reversão parcial**



Fonte: extraído de Ref. 2

A comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

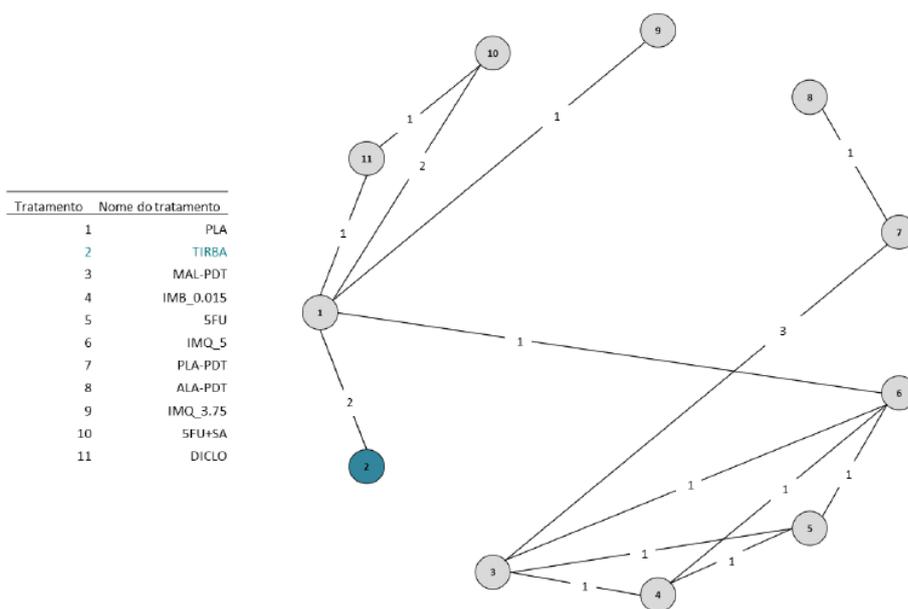
Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-56,49; EF- 55,35).

Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,42 (ICr95% 0,23 a 0,76), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina.

**Eventos adversos**

A Figura 8 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos, que incluía 10 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 8 - Rede de evidência para eventos adversos**



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação aos eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-144,03; EF- 144,53).

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 1,89 (ICr95% 0,12 a 31,07), que não teve significado estatístico.

A comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-144,03; EF- 144,53).

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 2,65 (ICr95% 0,16 a 41,19), que não teve significado estatístico.

### Eventos adversos graves

A Figura 9 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos graves, que incluía 10 estudos, e 7 tratamentos.

Figura 9 - Rede de evidência para eventos adversos graves



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação aos eventos adversos graves, a comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por os dois modelos apresentarem um DIC semelhante (EA-108,02; EF- 107,42).

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 31,02 (ICr95% 1,00 a 2458,07), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

Em relação aos eventos adversos graves, a comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5% era informada por 4 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

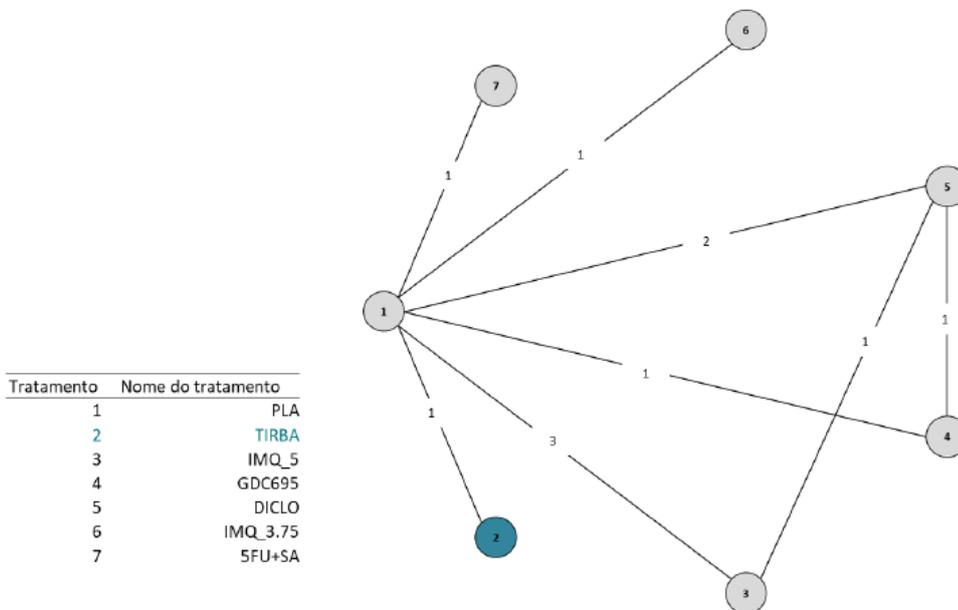
Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por os dois modelos apresentarem um DIC semelhante (EA-108,02; EF- 107,42).

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 9,21 (ICr95% 0,61 a 397,80), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

### ***Descontinuação do estudo por eventos adversos***

A Figura 10 apresenta a rede de evidência para descontinuação de tratamento por eventos adversos, que incluía 9 estudos, e 7 tratamentos.

***Figura 10 - Rede de evidência para eventos adversos graves***



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75% era informada por 2 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo, por ser o modelo com o DIC mais baixo (EA-88,45; EF- 86.60).

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,11 (ICr95% 0,00 a 5,90), que não teve significado estatístico.

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5% era informada por 4 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo, por ser o modelo com o DIC mais baixo (EA-88,45; EF- 86.60).

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,88 (ICr95% 0,00 a 29,68), que não teve significado estatístico.

### ***Comparação tirbanibulina vs. ácido acetilsalicílico + 5FU***

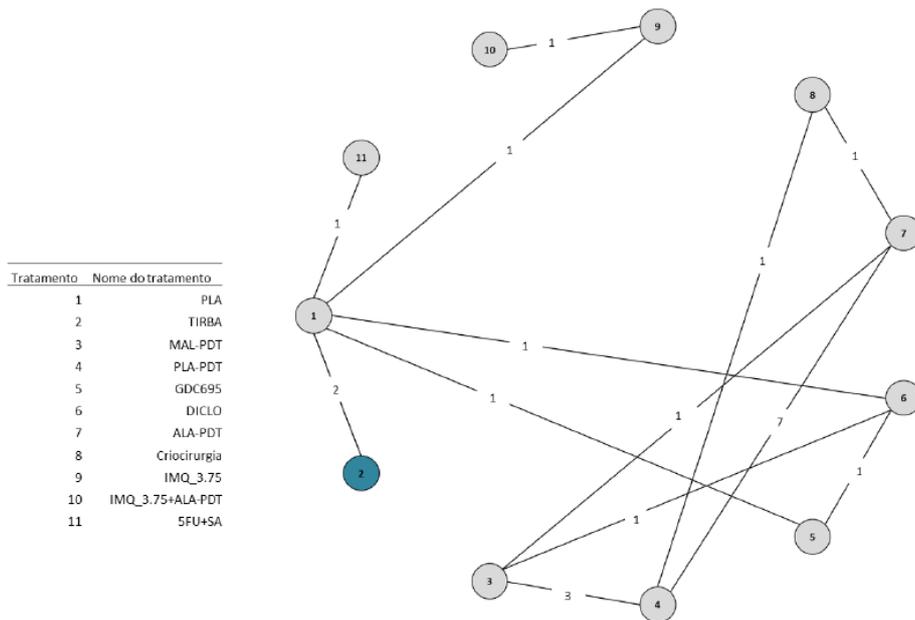
Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento, enquanto nos estudos de ácido salicílico mais 5-FU foi avaliado 4 semanas após início do tratamento após o fim de tratamento.

### ***Taxa de reversão completa da queratose actínica***

A taxa de reversão completa da queratose actínica foi definida pela proporção de doentes que não apresentavam lesões visíveis de queratose actínica, avaliado após fim de tratamento, ou seja, para a maioria dos estudos, foi avaliada pela reversão completa clínica, excluindo por isso a reversão completa histológica. Apenas o estudo de Alomar *et al* 2007 avaliou a reversão histológica.

A Figura 11 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão completa, que incluía 16 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 11 - Rede de evidência para taxa de reversão completa**



Fonte: extraído de Ref. 2

A comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico mais 5FU era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC semelhante nos dois modelos (EA-208,32; EF- 206,36).

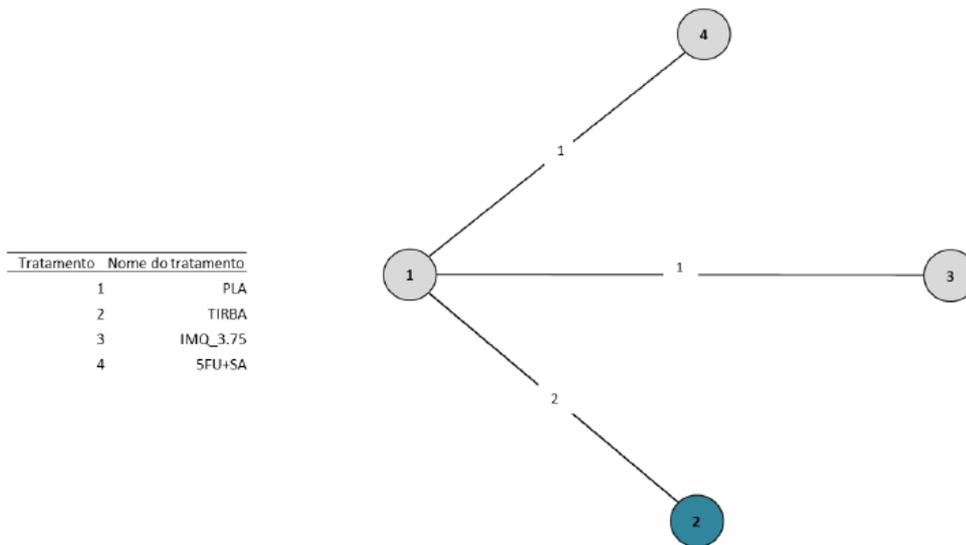
Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU observou-se uma razão de chances de 0,40 (ICr95% 0,12 a 1,41), que não teve significado estatístico.

### **Taxa de reversão parcial da queratose actínica**

A taxa de reversão parcial da queratose actínica foi definida como a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais.

A Figura 12 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão parcial, que incluía 4 estudos, e 4 tratamentos.

Figura 12 - Rede de evidência para taxa de reversão parcial



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação à taxa de reversão parcial, a comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-56,49; EF- 55,35).

Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, observou-se uma razão de chances de 0,36 (ICr95% 0,17 a 0,80), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina.

### Eventos adversos

A Figura 13 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos, que incluía 10 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 13 - Rede de evidência para eventos adversos**

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação aos eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU era informada por 6 estudos, sendo a ligação feita, em primeira via, por placebo; e, em segunda via, via diclofenac 3% (ver Figura 13).

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-144,03; EF- 144,53).

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, observou-se uma razão de chances de 6,69 (ICr95% 0,79 a 98,94), que não teve significado estatístico.

### **Eventos adversos graves**

A Figura 14 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos graves, que incluía 10 estudos, e 7 tratamentos.

Figura 14 - Rede de evidência para eventos adversos graves



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação aos eventos adversos graves, a comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU era informada por 4 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

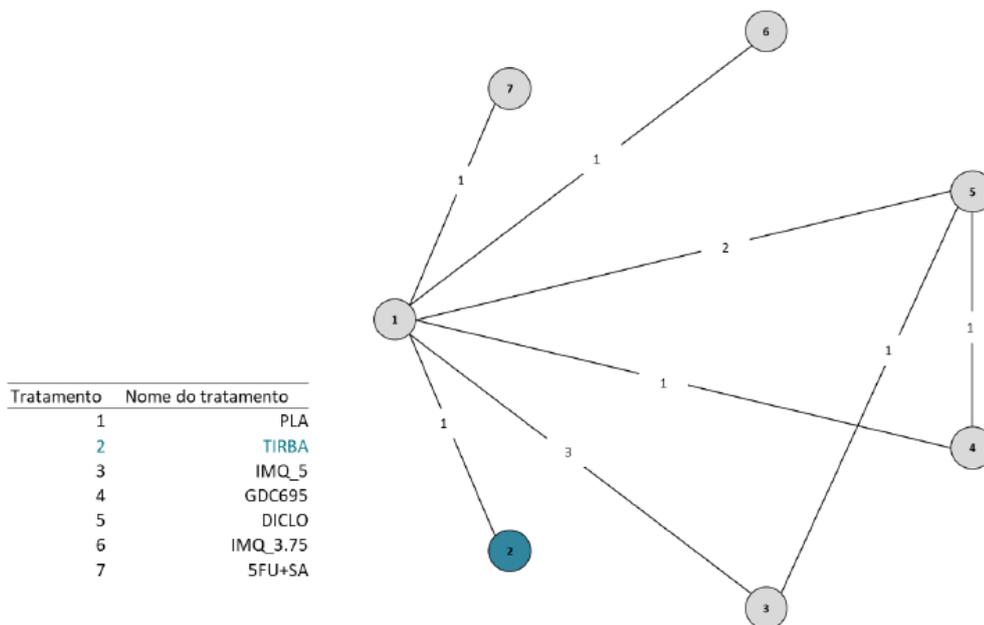
Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por os dois modelos apresentarem um DIC semelhante (EA-108,02; EF- 107,42).

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, observou-se uma razão de chances de 6,34 (ICr95% 0,38 a 310,01), que não teve significado estatístico.

### Descontinuação do estudo por eventos adversos

A Figura 15 apresenta a rede de evidência para descontinuação de tratamento por eventos adversos, que incluía 9 estudos, e 7 tratamentos.

Figura 15 - Rede de evidência para eventos adversos graves



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico mais 5FU era informada por 2 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo, por ser o modelo com o DIC mais baixo (EA-88,45; EF- 86.60).

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico mais 5FU, observou-se uma razão de chances de 0,99 (ICr95% 0,00 a 5,68), que não teve significado estatístico.

### Comparação tirbanibulina vs. diclofenac 3%

Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento, enquanto nos estudos de diclofenac foi avaliado 90 a 120 dias após início do tratamento.

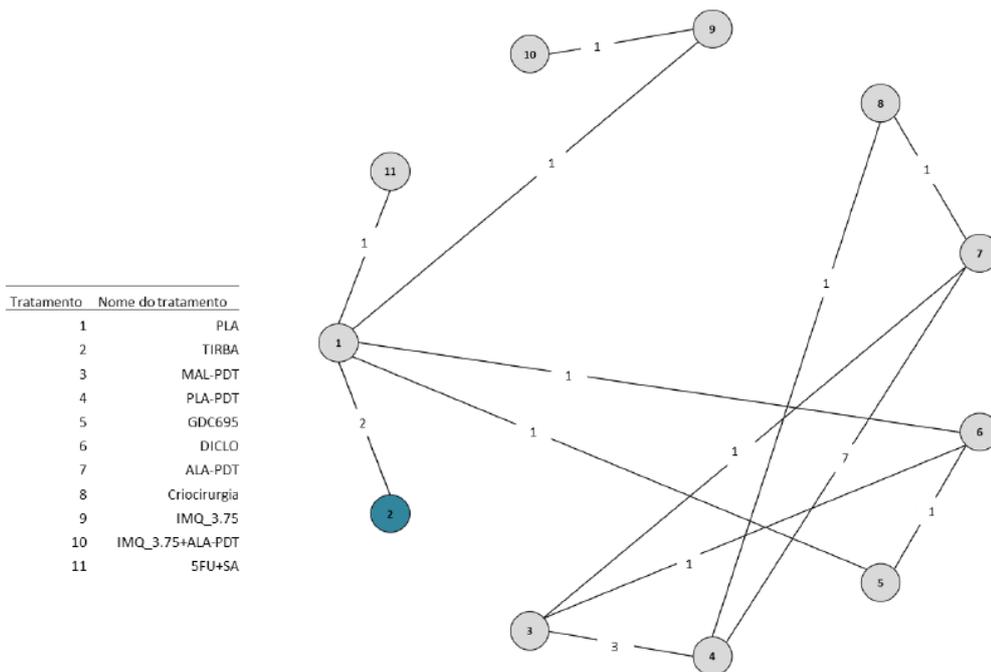
### Taxa de reversão completa da queratose actínica

A taxa de reversão completa da queratose actínica foi definida pela proporção de doentes que não apresentavam lesões visíveis de queratose actínica, avaliado após fim de tratamento, ou seja, para a

maioria dos estudos, foi avaliada pela reversão completa clínica, excluindo por isso a reversão completa histológica. Apenas o estudo de Alomar *et al* 2007 avaliou a reversão histológica.

A Figura 16 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão completa, que incluía 16 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 16 - Rede de evidência para taxa de reversão completa**



Fonte: extraído de Ref. 2

A comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC semelhante nos dois modelos (EA-208,32; EF- 206,36).

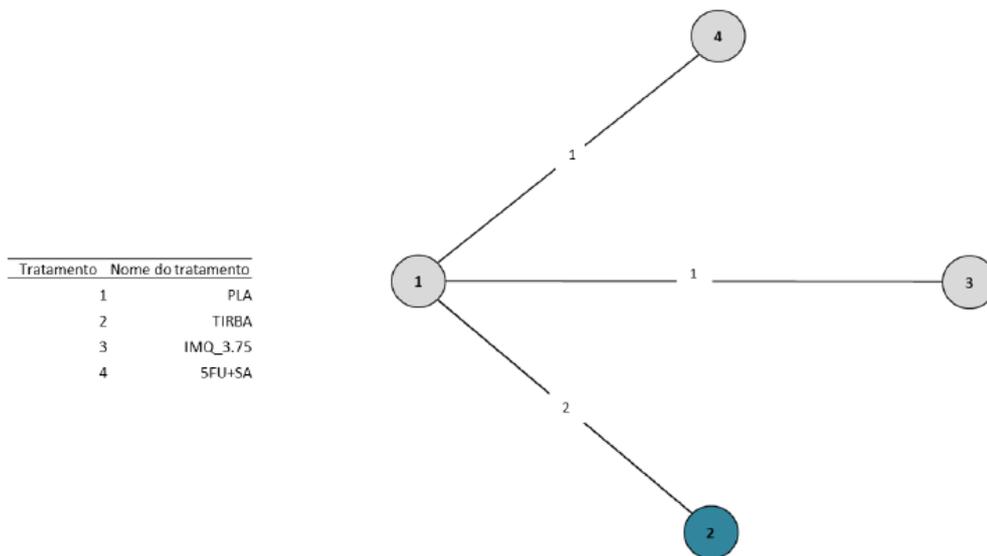
Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3% observou-se uma razão de chances de 0,30 (ICr95% 0,09 a 0,89), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina.

### **Taxa de reversão parcial da queratose actínica**

A taxa de reversão parcial da queratose actínica foi definida como a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais.

A Figura 17 apresenta a rede de evidência para a taxa de reversão parcial, que incluía 4 estudos, e 4 tratamentos.

**Figura 17 - Rede de evidência para taxa de reversão parcial**



Fonte: extraído de Ref. 2

A evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com diclofenac 3%, em relação a taxa de reversão parcial.

### **Eventos adversos**

A Figura 18 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos, que incluía 10 estudos, e 11 tratamentos.

**Figura 18 - Rede de evidência para eventos adversos**



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação aos eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo (ver Figura 18).

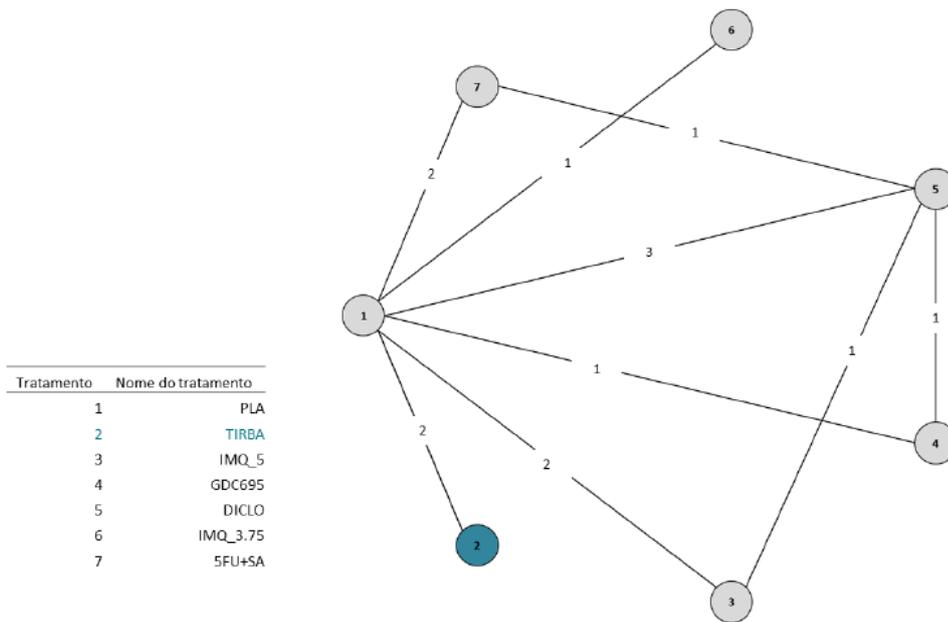
Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (EA-144,03; EF- 144,53).

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3%, observou-se uma razão de chances de 0,77 (ICr95% 0,06 a 13,64), que não teve significado estatístico.

### **Eventos adversos graves**

A Figura 19 apresenta a rede de evidência para os eventos adversos graves, que incluía 10 estudos, e 7 tratamentos.

**Figura 19 - Rede de evidência para eventos adversos graves**



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação aos eventos adversos graves, a comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3% era informada por 5 estudos, sendo a ligação feita via placebo (ver Figura 19).

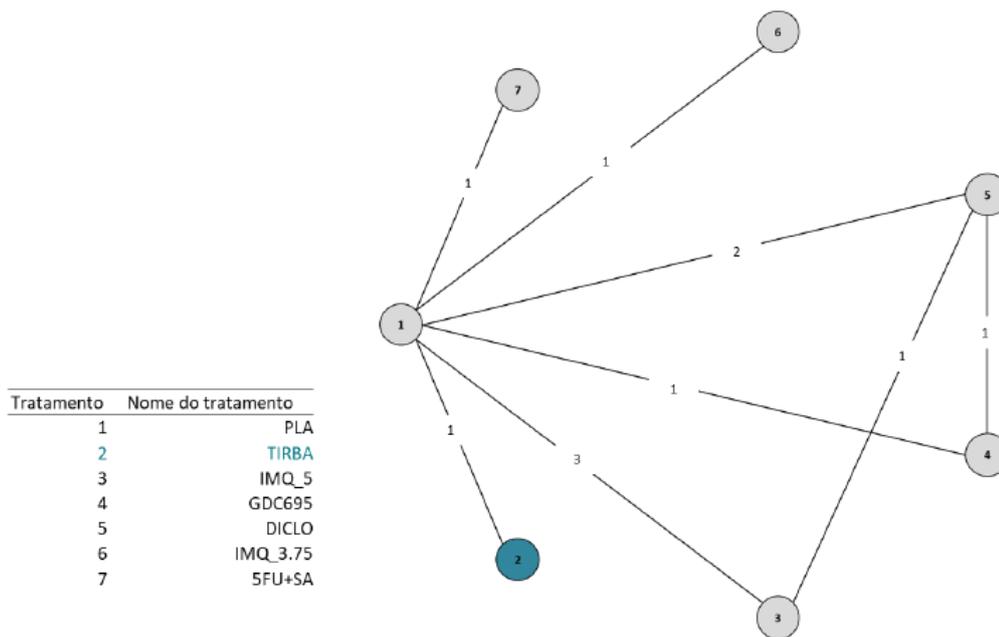
Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por os dois modelos apresentarem um DIC semelhante (EA-108,02; EF- 107,42).

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3%, observou-se uma razão de chances de 12,37 (ICr95% 0,94 a 520,46), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

**Descontinuação do estudo por eventos adversos**

A Figura 20 apresenta a rede de evidência para descontinuação de tratamento por eventos adversos, que incluía 9 estudos, e 7 tratamentos.

Figura 20 - Rede de evidência para eventos adversos graves



Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, a comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3% era informada por 3 estudos, sendo a ligação feita via placebo.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo, por ser o modelo com o DIC mais baixo (EA-88,45; EF- 86.60).

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3%, observou-se uma razão de chances de 0,70 (ICr95% 0,00 a 23,69), que não teve significado estatístico.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de tirbanibulina foi depois analisado para cada medida de resultado.

### ***Comparação tirbanibulina vs. terapia fotodinâmica***

Em termos de eficácia comparativa, tirbanibulina, não mostrou benefício adicional em comparação com terapia fotodinâmica em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo, em relação nenhuma medida de resultados (reversão completa da queratose actínica, qualidade de vida, reversão parcial da queratose actínica, evolução para carcinoma espinocelular, melhoria cosmética, taxa de recidiva, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos graves, ou alteração cosmética por eventos adversos).

### ***Reversão completa da queratose actínica***

Em relação à reversão completa da queratose actínica, tirbanibulina em comparação com terapia fotodinâmica em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo, observou-se uma razão de chances de 1,81 (ICr95% 0,40 a 7,42), que não teve significado estatístico. Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico, observou-se uma razão de chances de 2,44 (ICr95% 0,66 a 16,12), que também não teve significado estatístico.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'reversão completa da queratose actínica'.

### ***Evolução para carcinoma espinocelular***

Não foram reportados dados comparativos de evolução para carcinoma espinocelular.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'evolução para carcinoma espinocelular'.

### **Reversão parcial da queratose actínica**

Em relação à reversão parcial da queratose actínica, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'reversão parcial da queratose actínica'.

### **Taxa de recidivas**

Em relação à taxa de recidivas, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'taxa de recidivas'.

### **Qualidade de vida**

Em relação à qualidade de vida, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

### **Melhoria cosmética**

Em relação à melhoria cosmética, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'melhoria cosmética'.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos**

A evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo), em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

### **Eventos adversos graves**

Não foram reportados dados comparativos, relativos a eventos adversos graves.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'eventos adversos graves'.

### **Eventos adversos**

Em relação incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a 5-aminolevulinato de metilo, observou-se uma razão de chances de 14,65 (ICr95% 0,36 a 586,02), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e terapia fotodinâmica associada a ácido 5-aminolevulínico, observou-se uma razão de chances de 95,05 (ICr95% 0,41 a 140809,99), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia fotodinâmica, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

### ***Comparação tirbanibulina vs. imiquimod***

Em termos de eficácia comparativa, tirbanibulina, mostrou benefício adicional em comparação com imiquimod 3,75% creme, em relação a reversão parcial da queratose actínica, e não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das outras medidas de resultados definidas na matriz de avaliação (reversão completa da queratose actínica, qualidade de vida, evolução para carcinoma espinocelular, melhoria cosmética, taxa de recidiva, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos graves, ou alteração cosmética por eventos adversos).

### ***Reversão completa da queratose actínica***

Em relação à reversão completa da queratose actínica, tirbanibulina em comparação com imiquimod 3,75% não mostrou uma diferença com significado estatístico. Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,78 (ICr95% 0,23 a 2,58), que não teve significado estatístico.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'reversão completa da queratose actínica'.

### ***Evolução para carcinoma espinocelular***

Não foram reportados dados comparativos de evolução para carcinoma espinocelular.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'evolução para carcinoma espinocelular'.

### ***Reversão parcial da queratose actínica***

Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,42 (ICr95% 0,23 a 0,76), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina.

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'reversão parcial da queratose actínica'.

### **Taxa de recidivas**

Em relação à taxa de recidivas, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com imiquimod 3,75% ou 5%.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com terapia imiquimod, em relação a medida de resultado 'taxa de recidivas'.

### **Qualidade de vida**

Em relação à qualidade de vida, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com imiquimod 3,75% ou 5%.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

### **Melhoria cosmética**

Em relação à melhoria cosmética, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com imiquimod 3,75% ou 5%.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'melhoria cosmética'.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos**

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,11 (ICr95% 0,00 a 5,90), que não teve significado estatístico.

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,88 (ICr95% 0,00 a 29,68), que não teve significado estatístico.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

### **Eventos adversos graves**

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 31,02 (ICr95% 1,00 a 2458,07), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 9,21 (ICr95% 0,61 a 397,80), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'eventos adversos graves'.

### **Eventos adversos**

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 1,89 (ICr95% 0,12 a 31,07), que não teve significado estatístico.

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 2,65 (ICr95% 0,16 a 41,19), que também não teve significado estatístico.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com imiquimod, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

### ***Comparação tirbanibulina vs. ácido salicílico + 5FU***

Em termos de eficácia comparativa, tirbanibulina mostrou benefício adicional em comparação com ácido salicílico + 5FU creme, em relação a reversão parcial da queratose actínica, e não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das outras medidas de resultados definidas na matriz de avaliação (reversão completa da queratose actínica, qualidade de vida, evolução para carcinoma espinocelular, melhoria cosmética, taxa de recidiva, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos graves, ou alteração cosmética por eventos adversos).

### ***Reversão completa da queratose actínica***

Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU observou-se uma razão de chances de 0,40 (ICr95% 0,12 a 1,41), que não teve significado estatístico.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico mais 5FU, em relação a medida de resultado 'reversão completa da queratose actínica'.

### ***Evolução para carcinoma espinocelular***

Não foram reportados dados comparativos de evolução para carcinoma espinocelular.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU, em relação a medida de resultado 'evolução para carcinoma espinocelular'.

### **Reversão parcial da queratose actínica**

Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, observou-se uma razão de chances de 0,36 (ICr95% 0,17 a 0,80), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina.

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU em relação a medida de resultado 'reversão parcial da queratose actínica'.

### **Taxa de recidivas**

Em relação à taxa de recidivas, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com ácido salicílico + 5FU.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU, em relação a medida de resultado 'taxa de recidivas'.

### **Qualidade de vida**

Em relação à qualidade de vida, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com ácido salicílico + 5FU.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

### **Melhoria cosmética**

Em relação à melhoria cosmética, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com ácido salicílico + 5FU.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU, em relação a medida de resultado 'melhoria cosmética'.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos**

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico mais 5FU, observou-se uma razão de chances de 0,99 (ICr95% 0,00 a 5,68), que não teve significado estatístico.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico mais 5FU, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

### **Eventos adversos graves**

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, observou-se uma razão de chances de 6,34 (ICr95% 0,38 a 310,01), que não teve significado estatístico.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU, em relação a medida de resultado 'eventos adversos graves'.

### **Eventos adversos**

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, observou-se uma razão de chances de 6,69 (ICr95% 0,79 a 98,94), que não teve significado estatístico.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com ácido salicílico + 5FU, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

### ***Comparação tirbanibulina 1% vs. diclofenac 3%***

#### ***Reversão completa da queratose actínica***

Em termos de eficácia comparativa, tirbanibulina mostrou benefício adicional em comparação com diclofenac 3% creme, em relação a reversão completa da queratose actínica, e não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das outras medidas de resultados definidas na matriz de avaliação (reversão parcial da queratose actínica, qualidade de vida, evolução para carcinoma espinocelular, melhoria cosmética, taxa de recidiva, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos graves, ou alteração cosmética por eventos adversos).

Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3% observou-se uma razão de chances de 0,30 (ICr95% 0,09 a 0,89), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina. No entanto, os diferentes períodos de avaliação (tirbanibulina- 2 meses; diclofenac 3%- 3 a 4 meses), colocam em causa a validade dos resultados.

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina 1%, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado ‘reversão completa da queratose actínica’.

#### ***Evolução para carcinoma espinocelular***

Não foram reportados dados comparativos de evolução para carcinoma espinocelular.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado ‘evolução para carcinoma espinocelular’.

#### ***Reversão parcial da queratose actínica***

A evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com diclofenac 3%, em relação a taxa de reversão parcial.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado ‘reversão parcial da queratose actínica’.

### **Taxa de recidivas**

Em relação à taxa de recidivas, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com diclofenac 3%.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado 'taxa de recidivas'.

### **Qualidade de vida**

Em relação à qualidade de vida, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com diclofenac 3%.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

### **Melhoria cosmética**

Em relação à melhoria cosmética, a evidência disponível não permitiu comparar tirbanibulina com diclofenac 3%.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado 'melhoria cosmética'.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos**

Em relação à incidência de descontinuações de tratamento por eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3%, observou-se uma razão de chances de 0,70 (ICr95% 0,00 a 23,69), que não teve significado estatístico.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

### Eventos adversos graves

Em relação à incidência de eventos adversos graves, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3%, observou-se uma razão de chances de 12,37 (ICr95% 0,94 a 520,46), que não teve significado estatístico. Estes resultados sofrem de grande imprecisão e não são confiáveis.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado 'eventos adversos graves'.

### Eventos adversos

Em relação à incidência de eventos adversos, na comparação entre tirbanibulina e diclofenac 3%, observou-se uma razão de chances de 0,77 (ICr95% 0,06 a 13,64), que não teve significado estatístico.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de tirbanibulina, em comparação com diclofenac 3%, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta e a complexidade da estrutura da rede.

Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) e de análise de limiares (*Threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. O método CiNeMA é implementado usando o *software* R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rücker (2012).

A análise de limiares quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e identifica qual a nova recomendação caso a evidência saia fora dos limiares calculados. Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

- a análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, e para cada efeito relativo calculado pela meta-análise;
- a análise de limiares é implementada no *software* R (*nmathresh*) (75) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas;
- o resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência;
- no caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação;
- normalmente apenas há interesse nas comparações da tecnologia em avaliação com os comparadores em uso. Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

Contudo, a qualidade da evidência foi genericamente considerada como baixa, devido à heterogeneidade clínica das populações incluídas nos diferentes estudos. Por exemplo, em relação à gravidade da doença, observou-se considerável heterogeneidade entre estudos.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de tirbanibulina 1% para o “*para o tratamento de campo da queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica (Olsen grau 1) da face ou do couro cabeludo em adultos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de tirbanibulina 1% numa única população [doentes adultos com queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I) da face, orelhas e/ou couro cabeludo], em que a intervenção era tirbanibulina 1%, e os comparadores eram imiquimod a 3,75% ou 5%, diclofenac 3%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), terapia fotodinâmica, crioterapia, e laserterapia de varrimento.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos da queratose actínica e, nomeadamente, imiquimod a 3,75% ou 5%, diclofenac 3%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), criocirurgia, e terapia fotodinâmica. O TAIM submeteu também uma meta-análise em rede comparando tirbanibulina com os comparadores identificados. Foi considerado que a meta-análise em rede era relevante para a presente avaliação.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura tendo sido identificadas 1.063 citações, das quais 172 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 29 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, tendo 23 estudos sido incluídos na rede de evidência. Assim, 23 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, dos quais 18 estudos permitiam comparar o efeito de 12 tratamentos na taxa de remissão completa. Estes estudos permitiam comparar tirbanibulina com imiquimod a 3,75% ou 5%, diclofenac 3%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), e terapia fotodinâmica (em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo). A maioria dos estudos avaliava o efeito da terapia fotodinâmica. É, no entanto, de salientar, que a avaliação do efeito do tratamento foi realizada em tempos diferentes, nos diferentes estudos, dificultando a interpretação dos resultados. Nos estudos de tirbanibulina o efeito do tratamento foi avaliado 8 semanas após início do tratamento, o diclofenac 90 a 120 dias após início do tratamento, ácido salicílico mais 5-FU 4 semanas após início do tratamento, imiquimod 8 a 12 semanas após início de tratamento, e terapia fotodinâmica 12 semanas após o fim de tratamento. Contudo, como se pretende comparar ciclos de tratamento, em que cada fármaco terá uma duração de tratamento

diferente consoante os estudos de farmacocinética, farmacodinâmica e demonstração do efeito terapêutico nos ensaios clínicos, estas diferenças não foram consideradas relevantes.

Para a maioria das comparações não se observaram diferenças com significado estatístico.

Tirbanibulina mostrou diferença estatisticamente significativa face a diclofenac 3% (razão de chances 0,30; IC95% 0,09 a 0,89), em termos de reversão completa da queratose actínica. Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,42 (IC95% 0,23 a 0,76), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina. Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre tirbanibulina e ácido salicílico + 5FU, também se observou uma razão de chances de 0,36 (IC95% 0,17 a 0,80), que teve significado estatístico, favorecendo tirbanibulina.

Globalmente, observou-se marcada heterogeneidade clínica das populações incluídas nos diferentes estudos. Por exemplo, em relação à gravidade da doença, avaliada pela escala de gravidade de Olsen, observou-se considerável heterogeneidade entre estudos: 6 estudos incluíam doentes com Olsen I ou II, 2 estudos (Jansen *et al*; Zane *et al*) incluíam doentes com Olsen I, II, ou III), e 15 estudos não reportavam este dado.

De acordo com a metodologia de avaliação farmacoterapêutica, para cada comparação (para este fim “comparação” significa comparação de efeito de tratamento entre dois fármacos ou regimes terapêuticos), deve ser avaliado o efeito do tratamento nas medidas de resultado, utilizando as medidas selecionadas na fase de pré-avaliação. Assim, desta avaliação resulta que, para cada comparação, existirá uma estimativa de efeito relativo de tratamento sobre cada uma das medidas de resultado selecionadas. Para cada medida de resultado, é assim possível determinar se o efeito do tratamento do fármaco em avaliação apresenta ou não superioridade, em relação a cada comparador. Neste caso, tirbanibulina mostrou benefício adicional face a diclofenac 3%, em termos de reversão completa da queratose actínica, benefício adicional face a imiquimod 3,75%, em termos de reversão parcial da queratose actínica, e benefício adicional face a ácido salicílico + 5FU, também em termos de reversão parcial da queratose actínica.

É necessário depois fazer uma síntese destes resultados, de forma a expressar o efeito global.

Em termos de determinação de existência ou não de valor terapêutico acrescentado, e para cada comparação, o efeito relativo global de tratamento é avaliado pela estimativa de efeito relativo de tratamento observada sobre a(s) medida(s) de resultado à qual foi atribuída maior importância (críticas). Neste caso, as medidas de resultado de eficácia às quais foi atribuída mais importância (críticas) foram qualidade de vida, reversão completa da queratose actínica, e evolução para carcinoma espinocelular. Deste modo, é possível concluir que tirbanibulina apresenta valor terapêutico acrescentado face a diclofenac 3%, e que não demonstrou valor terapêutico acrescentado face a terapia fotodinâmica em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo, imiquimod 3,75% ou 5%, ou ácido salicílico mais 5FU (100+5 mg/g).

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de tirbanibulina 1% para o *“para o tratamento de campo da queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica (Olsen grau 1) da face ou do couro cabeludo em adultos”*.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de tirbanibulina 1% em comparação com diclofenac 3%.

Concluiu-se ainda que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado em relação a imiquimod a 3,75% ou 5%, ácido salicílico+5-fluorouracilo (100+5 mg/g), e terapia fotodinâmica em associação com ácido 5-aminolevulínico ou 5-aminolevulinato de metilo. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda a sua participação, ao abrigo do art. 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Numa meta-análise em rede, que incluiu 18 estudos, em doentes adultos com queratose actínica, tirbanibulina 1% mostrou diferença estatisticamente significativa face a diclofenac 3%, favorecendo tirbanibulina (razão de chances 0,30; IC95% 0,09 a 0,89), em termos de reversão completa da queratose actínica; tirbanibulina 1% mostrou ainda diferença estatisticamente significativa face a imiquimod 3,75% (razão de chances de 0,42; IC95% 0,23 a 0,76), e face a ácido salicílico + 5FU na dose de 100+5 mg/g 0,36 (IC95%

0,17 a 0,80), favorecendo tirbanibulina, em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica.

- Globalmente, observou-se marcada heterogeneidade clínica das populações incluídas nos diferentes estudos. Por exemplo, em relação à gravidade da doença, avaliada pela escala de gravidade de Olsen, observou-se considerável heterogeneidade entre estudos: 6 estudos incluíam doentes com Olsen I ou II, 2 estudos (Jansen *et al*; Zane *et al*) incluíam doentes com Olsen I, II, ou III), e 15 estudos não reportavam este dado.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise comparativa de preços, entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido solicitado uma demonstração de vantagem económica face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço em relação ao inicialmente proposto, em sede de avaliação económica. O Titular da AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, conforme solicitado pelo mesmo.

## 11. Conclusões

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador imiquimod. Contudo, o regime tem efeito benéfico pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, n.º3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular da AIM.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Fluorouracilo 4%). INFARMED IP. 21 de junho de 2023
2. EXIGO. Comparação de Klisyri (tirbanibulina) com outros tratamentos em adultos com queratose actínica não hiperqueratótica e não hipertrófica da face ou do couro cabeludo. Revisão sistemática da literatura e comparação indireta. Outubro de 2022