

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EFFLURAK (FLUOROURACILO)

Tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou 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.

25/10/2023

Efflurak (Fluorouracilo)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 19/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Fluorouracilo

Nome do medicamento: Efflurak

Apresentação(ões): 1 Unidade, Creme, 40 mg/g, nº registo 5787551

Titular da AIM: Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Efflurak (Fluorouracilo) foi sujeito a avaliação de comparticipação para *tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos*.

Face aos comparadores imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%, o medicamento fluorouracilo não demonstrou valor terapêutico acrescentado, no entanto é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Efflurak (Fluorouracilo), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Queratose Actínica é uma lesão dermatológica comum que se apresenta habitualmente em zonas de elevada/prolongada exposição solar como, por exemplo, cabeça, pescoço, antebraços e mãos. Atinge mais frequentemente a população idosa, com fototipo baixo e residente em climas com muita exposição solar. Algumas situações particulares estão associadas a aumento do risco de aparecimento de queratoses actínicas, como por exemplo albinismo, xeroderma pigmentoso ou imunossupressão secundária no contexto de transplante de órgão.

A sua importância reside no risco de progressão para malignidade, podendo evoluir para carcinoma espinocelular entre 0.025% e 16% ao ano.

Algumas características apontam para maior risco de progressão para malignidade, como por exemplo:

- Lesões com dimensões superiores a 1 cm;
- Lesões com crescimento rápido;
- Lesões ulceradas;
- Lesões com hemorragia;
- Zonas duras à palpação;
- Lesões hiperqueratósicas;
- Dor à palpação da base da lesão ou dor espontânea;
- Prurido;
- Lesões recorrentes ou refratárias a tratamentos prévios.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fluorouracilo é um inibidor da timidilato sintetase que inibe o crescimento celular tumoral através a inibição da síntese de purinas o que, por sua vez, reduz a replicação e reparação de DNA. Esta redução tem maior efeito nas células tumorais devido à sua elevada taxa de replicação que se associa a uma maior absorção de fluorouracilo, quando comparado com células normais. Trata-se de um fármaco com excreção respiratória, sob a forma de dióxido de carbono (90%) e também renal (7-20%). É utilizado num vasto leque de neoplasias mas, na sua forma tópica, é utilizado para tratamento de queratoses actínicas e solares.

As recomendações atuais sugerem diferentes abordagens consoante as características da lesão, o número de lesões e o risco de progressão para malignidade.

Para lesões únicas ou em pequeno número e de baixo risco está recomendada a utilização de crioterapia ou de tratamentos tópicos como fluorouracilo ou imiquimod.

Para lesões hiperqueratósicas está recomendada curetagem.

No caso de lesões múltiplas ou confluentes com risco de malignização, pode optar-se pelos tratamentos tópicos com fluorouracilo ou imiquimod, terapia fotodinâmica ou com laser. O tratamento com diclofenac 3% tópico parece ser menos eficaz que os restantes nas taxas de manutenção livre de lesões a longo prazo.

Adequação das apresentações à posologia¹

A posologia recomendada é a aplicação uma vez por dia durante quatro semanas, se bem tolerado. A apresentação submetida a avaliação parece adequada.

Horizonte temporal¹

A terapêutica com Efflurak deve ser realizada durante quatro semanas. 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.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

O TAIM apresentou uma estimativa de 567.041 doentes adultos com QA não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em Portugal.

Dada a incerteza e variabilidade de dados de incidência e prevalência consoante as fontes, parecem adequados os cálculos apresentados pelo TAIM para o total de utentes elegíveis (fontes utilizadas são adequadas).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de fluorouracilo para o *“tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos”*.

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

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo	Fluorouracilo	Imiquimod

Termos de comparação

Tabela 2: termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>5-Fluorouracilo 4%</u></p> <p>Aplicar uma vez por dia, numa quantidade suficiente para cobrir toda a área de pele afetada da face e/ou orelhas e/ou couro cabeludo em que tenham sido identificadas lesões da queratose actínica, com uma camada fina, usando as pontas dos dedos para massajar suavemente, de forma uniforme na pele.</p> <p>Aplicar durante um período de 4 semanas.</p>
	Medicamento comparador	<p>Imiquimod 3,75% (9,375 mg/250 mg)</p> <p>Deve ser aplicado 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. A área de tratamento é toda a face ou o couro cabeludo careca.</p> <p>A dose diária máxima são 2 saquetas (500mg = 2 carteiras de 250mg cada).</p> <p>Imiquimod 5% (12,5 mg/250 mg)</p> <p>Deve ser aplicado 3 vezes por semana (por exemplo: Segunda, Quarta e Sexta-feira) durante 4 semanas antes da hora normal de deitar e deixar atuar na pele durante, aproximadamente, 8 horas. Deve ser aplicada uma quantidade suficiente de creme para cobrir a área de tratamento. Após um período de 4 semanas sem tratamento, a eliminação da queratose actínica deve ser avaliada. Se alguma lesão persistir, o tratamento deve ser repetido durante mais 4 semanas.</p> <p>A dose máxima recomendada corresponde à dose de uma saqueta.</p> <p>Cada período de tratamento não deve exceder as 4 semanas, mesmo com doses omitidas ou períodos de descanso.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	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) definidas encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultados e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Reversão parcial da queratose actínica	6	Importante
Tempo livre de recidiva	6	Importante
Reversão completa da queratose actínica	7	Crítica
Evolução para carcinoma espinocelular	8	Crítica
Mortalidade por carcinoma espinocelular	9	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

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, 5-fluorouracilo 4% e imiquimod a 3,75% ou 5%.

O TAIM submeteu também uma meta-análise em rede comparando 5-fluorouracilo 4% com imiquimod a 3,75% ou 5%.

Foi considerado que a meta-análise em rede² era relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede

Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura tendo sido identificadas 4.031 citações, das quais 650 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 95 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, tendo 14 estudos sido incluídos na rede de evidência. Ou seja, 81 estudos foram excluídos, 69 estudos por não incluírem os comparadores de interesse, 2 estudos por os fármacos não incluírem a dose aprovada, 1 estudo por não incluir as medidas de resultado de interesse, e 4 estudos por não incluírem pelo menos 5 lesões cutâneas. Assim, 14 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, dos quais 8 estudos permitiam a comparação de 5-fluorouracilo 4% com imiquimod a 3,75% e com imiquimod 5%: os estudos de Alomar et al 2007, Jorizzo et al 2007, Lebwohl et al 2004, NCT01686152, Swanson et al 2010, HDFUDR045, HDFUP3B048 e HDFUP3S049.

Descreve-se de seguida de forma resumida, os 8 estudos incluídos na rede de evidência.

Estudo de Alomar et al, 2007³

O estudo de Alomar et al 2007³, foi um estudo multicêntrico, realizado em 20 centros, de 6 países europeus (França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha, e Reino Unido), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 259 doentes adultos com queratose actínica, que foram

aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem imiquimod 5% creme (n=129), em dias alternados durante 4 semanas, ou placebo (n=130), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face ou escalpe careca, após um ou dois cursos de tratamento de quatro semanas. A reversão completa da queratose actínica tinha de ser confirmada por biópsia.

O estudo teve duas medidas de resultado primárias: a taxa de reversão completa da queratose actínica após o primeiro curso de tratamento, definida pela proporção de doentes sem evidência histológica de queratose actínica na biópsia, e que não apresentavam lesões de queratose actínica; e a taxa de reversão completa da queratose actínica após o primeiro curso ou após o segundo curso de tratamento, definida pela proporção de doentes sem evidência histológica de queratose actínica na biópsia, e que não apresentavam lesões de queratose actínica. As medidas de resultado secundárias foram a taxa de reversão parcial da queratose actínica (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), a taxa de reversão parcial da queratose actínica após o primeiro curso de tratamento, e a redução das lesões individuais da queratose actínica avaliadas conjuntamente.

Os doentes aplicaram o tratamento durante 4 semanas, entraram depois num período de 4 semanas de repouso e, se não apresentassem reversão completa da queratose actínica, iniciavam um segundo curso de 4 semanas de tratamento. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 a 9 lesões de queratose actínica numa área contígua de 25 cm² da cabeça (escalpe careca ou face, mas não os dois). O diagnóstico tinha de ser confirmado por uma biópsia da lesão. Os doentes aplicaram o creme nas lesões uma vez por dia, três vezes por semana, durante 4 semanas. Os doentes foram avaliados nas semanas 1, 4 (fim de tratamento), e 8 (repouso). Os doentes que apresentavam reversão completa da queratose actínica na semana 8, voltavam na semana 12 para uma biópsia cutânea. Os doentes que não apresentavam reversão completa da queratose actínica na semana 8, receberam um segundo curso do medicamento durante 4 semanas adicionais, e foram avaliados nas semanas 12 (fim de tratamento), 16, e 20.

Um total de 293 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 259 doentes foram incluídos. No braço imiquimod, terminaram o primeiro curso de tratamento 126/129 doentes (97,7%). 79/126 doentes (62,7%) não apresentavam reversão completa da queratose actínica, e foram submetidos a um segundo curso de tratamento. No braço placebo, terminaram o primeiro curso de tratamento 130/130

doentes (100%). 129/130 doentes (99,2%) não apresentavam reversão completa da queratose actínica, e foram submetidos a um segundo curso de tratamento.

Globalmente, 100% dos doentes eram de raça branca, a idade média era de 71,1 anos, 88% eram do sexo masculino.

No final do primeiro curso de tratamento, 48/129 doentes (37,2%) no grupo imiquimod, e 1/130 doentes (0,8%) no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica ($p < 0,0001$). No final do segundo curso de tratamento, 71/129 doentes (55,0%) no grupo imiquimod, e 3/130 doentes (2,3%) no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica (diferença entre grupos 52,7%; IC95% 43,8 a 61,7; $p < 0,0001$).

No final do segundo curso de tratamento, 85/129 doentes (65,9%) no grupo imiquimod, e 5/130 doentes (3,8%) no grupo placebo, apresentavam reversão parcial da queratose actínica ($p < 0,0001$).

Estudo de Jorizzo et al, 2007⁴

O estudo de Jorizzo et al 2007⁴, foi um estudo multicêntrico, realizado em 13 centros, de EUA, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 246 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem imiquimod 5% creme ($n=123$), em dias alternados durante 4 semanas, ou placebo ($n=123$), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face ou escalpe careca, após um ou dois cursos de tratamento de quatro semanas. Os doentes aplicaram o tratamento durante 4 semanas, entraram depois num período de 4 semanas de repouso e, se não apresentassem reversão completa da queratose actínica, iniciavam um segundo curso de 4 semanas de tratamento. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 a 8 lesões de queratose actínica numa área contígua de 25 cm² da cabeça (escalpe careca ou face, mas não os dois). Os doentes aplicaram o creme nas lesões uma vez por dia, três vezes por semana, durante 4 semanas. Os doentes foram avaliados nas semanas 1, 4 (fim de tratamento), e 8 (repouso). Os doentes que apresentavam reversão completa da queratose actínica na semana 8, voltavam na semana 12 para uma biópsia cutânea. Os doentes que não apresentavam reversão completa da queratose actínica na semana 8, receberam um segundo curso do medicamento durante 4 semanas adicionais, e foram avaliados nas semanas 12 (fim de tratamento), e 16.

As medidas de resultado foram a taxa de reversão completa da queratose actínica, a taxa de reversão parcial da queratose actínica (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), e a redução das lesões individuais da queratose actínica avaliadas conjuntamente. Os doentes que obtiveram uma reversão completa da queratose actínica, foram observados um ano após o fim do tratamento.

Um total de 344 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 246 doentes foram incluídos. No braço imiquimod, terminaram o primeiro curso de tratamento 121/123 doentes (98,4%). 89/123 doentes (72,4%) não apresentavam reversão completa da queratose actínica, e foram submetidos a um segundo curso de tratamento. No braço placebo, terminaram o primeiro curso de tratamento 122/123 doentes (99,2%). 117/123 doentes (95,1%) não apresentavam reversão completa da queratose actínica, e foram submetidos a um segundo curso de tratamento.

No final do primeiro curso de tratamento, 33/123 doentes (26,8%) no grupo imiquimod, e 5/123 doentes (4,1%) no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica ($p < 0,0001$). No final do segundo curso de tratamento, 66/123 doentes (53,7%) no grupo imiquimod, e 18/123 doentes (14,6%) no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica ($p < 0,0001$).

No final do primeiro curso de tratamento, 45/123 doentes (36,6%) no grupo imiquimod, e 7/123 doentes (5,7%) no grupo placebo, apresentavam reversão parcial da queratose actínica ($p < 0,0001$). No final do segundo curso de tratamento, 75/123 doentes (61,0%) no grupo imiquimod, e 31/123 doentes (25,2%) no grupo placebo, apresentavam reversão parcial da queratose actínica ($p < 0,0001$).

Estudo de Lebwohl et al, 2004⁵

O estudo de Lebwohl et al 2004⁵, foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 24 centros, dos EUA e Canadá, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 436 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem imiquimod 5% creme (n=215), duas vezes por semana, durante 16 semanas, ou placebo (n=221), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face ou escalpe careca, avaliado na semana 16.

A medida de resultado primária foi a taxa de reversão completa da queratose actínica, avaliada pela proporção de doentes que não apresentavam lesões de queratose actínica, avaliada 8 semanas após fim de tratamento. A medida de resultado secundária foi a taxa de reversão parcial da queratose actínica

Efflurak (Fluorouracilo)

(proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), avaliada 8 semanas após o fim do tratamento.

A aleatorização foi gerada por computador. Foram usados rótulos com a identificação oculta, para ocultar os braços a que os doentes foram alocados. O creme veículo era semelhante em aspeto ao creme de imiquimod 5%, e tinha composição idêntica, com exceção do ingrediente ativo.

O creme foi retirado de uma saqueta com 250 gramas de creme, contendo imiquimod 5% ou placebo, e aplicado uma vez por dia, duas vezes por semana, durante 16 semanas.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 4 a 8 lesões de queratose actínica numa área contígua de 25 cm² da cabeça (escalpe careca ou face, mas não os dois).

Um total de 436 doentes foram incluídos. No braço imiquimod, terminaram o estudo, 197/215 doentes (91,6%). No braço placebo, terminaram o estudo, 206/221 doentes (93,2%).

Nos grupos imiquimod e placebo, respetivamente, 100% e 99,5% dos doentes eram de raça branca, a idade média era de 66,6 e 65,5 anos, 87% eram do sexo masculino.

Oito semanas após o fim do tratamento, 97/215 doentes (45,1%) no grupo imiquimod, e 7/221 doentes (3,2%) no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica ($p < 0,001$), com uma diferença entre grupos 41,9% (IC95% 34,9 a 49,0; $p < 0,001$).

Oito semanas após o fim do tratamento, 127/215 doentes (59,1%) no grupo imiquimod, e 26/221 doentes (11,8%) no grupo placebo, apresentavam reversão parcial da queratose actínica ($p < 0,001$).

Estudo NCT01686152⁶

O estudo NCT016861526, foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 23 centros dos EUA, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 589 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 3:3:1, para receberem imiquimod 3,75% creme da Medicis (n=253), imiquimod 3,75% creme da Teva (n=252), ambos por ciclos de duas semanas, alternados com duas semanas de repouso (total: 6 semanas), ou placebo (n=80), e avaliou a taxa de

reversão completa da queratose actínica, na face ou escalpe careca, na semana 14 (8 semanas após o fim do tratamento).

A medida de resultado primária foi a taxa de reversão completa da queratose actínica, avaliada pela proporção de doentes que não apresentavam lesões de queratose actínica, avaliada 8 semanas após fim de tratamento.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 a 20 lesões de queratose actínica numa área contígua de 25 cm² da cabeça (escalpe careca ou face, mas não os dois).

Um total de 576 doentes foram incluídos. No braço imiquimod (TEVA), terminaram o estudo, 211/252 doentes (83,7%). No braço imiquimod (MEDICIS), terminaram o estudo, 218/253 doentes (86,1%). No braço placebo, terminaram o estudo, 75/84 doentes (89,2%).

Globalmente, 99,8% dos doentes eram de raça branca, a idade média era de 68,3 anos, 85,4% eram do sexo masculino.

Numa análise per protocolo, 42/178 doentes (23,6%) no grupo imiquimod (TEVA), 40/179 doentes (22,3%) no grupo imiquimod (MEDICIS), e 6/64 doentes (9,4%) no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica.

Estudo de Swanson et al, 2010⁷

O estudo de Swanson et al 2010⁷, foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 25 centros dos EUA, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 479 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 1:1:1, para receberem imiquimod 3,75% creme (n=160), aplicado diariamente durante dois ciclos de 2 semanas, com duas semanas de intervalo, imiquimod 2,5% creme (n=160), aplicado diariamente durante ciclos de 2 semanas, com duas semanas de intervalo, ou placebo (n=159), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face ou escalpe careca, avaliado na semana 14 (8 semanas após terminar o tratamento).

A medida de resultado primária foi a taxa de reversão completa da queratose actínica, avaliada pela proporção de doentes que não apresentavam lesões de queratose actínica, avaliada 8 semanas após

fim de tratamento. A medida de resultado secundária foi a taxa de reversão parcial da queratose actínica (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), avaliada 8 semanas após o fim do tratamento, e a variação percentual no número de lesões de queratose actínica, entre o basal e o fim do estudo (semana 14).

A aleatorização feita centralmente. O creme veículo era semelhante em aspeto ao creme de imiquimod, e tinha composição idêntica, com exceção do ingrediente ativo.

O creme foi retirado de uma saqueta com 250 gramas de creme, contendo imiquimod 2,5% ou 3,75% ou placebo, até duas saquetas, e aplicado uma vez por dia, durante dois ciclos de 2 semanas, com duas semanas de intervalo. Os doentes foram avaliados nas semanas 1, 2 (fim do ciclo 1), 4, 5, 6 (fim do ciclo 2), 10 e 14 (fim de estudo).

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 a 20 lesões de queratose actínica numa área contígua de 25 cm² da cabeça (escalpe careca ou face, mas não os dois).

Um total de 479 doentes foram incluídos. No braço imiquimod 3,75%, terminaram o estudo, 149/160 doentes (93,1%). No braço imiquimod 2,5%, terminaram o estudo, 154/160 doentes (96,3%). No braço placebo, terminaram o estudo, 150/159 doentes (94,3%).

Nos grupos imiquimod 3,75%, imiquimod 2,5% e placebo, respetivamente, 100%, 100% e 99,4% dos doentes eram de raça branca, a idade média era de 64,5, 64,3 e 64,3 anos, 82,5%, 79,4% e 81,8% eram do sexo masculino. O número mediano de lesões de queratose actínica era de 10.

Oito semanas após o fim do tratamento, 35,6% dos doentes no grupo imiquimod 3,75%, 30,6% dos doentes no grupo imiquimod 2,5%, e 6,3% no grupo placebo, apresentavam reversão completa da queratose actínica (grupos imiquimod vs. placebo: $p < 0,001$).

Oito semanas após o fim do tratamento, 59,4% dos doentes no grupo imiquimod 3,75%, 48,1% dos doentes no grupo imiquimod 2,5%, e 22,6% no grupo placebo, apresentavam reversão parcial da queratose actínica (grupos imiquimod vs. placebo: $p < 0,001$).

Estudo HD-FUDR-045⁸

O estudo HD-FUDR-0458, foi um estudo multicêntrico, de fase 2, realizado em 6 centros dos EUA, aleatorizado, em ocultação para o avaliador, controlado por placebo, que incluiu 121 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 1:1:1:1:1:1, para receberem 5 fluorouracilo (FU) 4% creme, aplicado diariamente durante 2 semanas (n=20), 5-FU 4% creme, aplicado diariamente durante 4 semanas (n= 20), 5-FU 4% creme, aplicado duas vezes por dia durante 2 semanas (n= 21), 5-FU 4% creme, aplicado duas vezes por dia durante 4 semanas (n= 20), 5-FU 5% (Efudex) aplicado duas vezes por dia durante 4 semanas (n= 19), ou placebo aplicado duas vezes por dia durante 4 semanas (n= 18), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face, e/ou orelhas, e/ou ou escalpe, avaliado 4 semanas após terminar o tratamento.

A medida de resultado primária foi a taxa de reversão completa da queratose actínica, avaliada pela proporção de doentes que não apresentavam lesões de queratose actínica, avaliada 4 semanas após fim de tratamento. As medidas de resultado secundárias foram a taxa de reversão parcial da queratose actínica (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), avaliada 4 semanas após o fim do tratamento, e a variação percentual no número de lesões de queratose actínica, entre o basal e o fim do estudo.

A aleatorização foi feita centralmente.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 a 20 lesões de queratose actínica numa área contígua de 25 cm² da cabeça (face, e/ou ouvidos, e/ou couro cabeludo).

Um total de 121 doentes foram incluídos. Todos os doentes terminaram o estudo.

No grupo que recebeu uma aplicação por dia durante 4 semanas (a dose aprovada), a idade média era de 65,9 anos, 85% eram do sexo masculino, 100% eram de raça branca, e apresentavam uma média de 11,6 lesões de queratose actínica.

No grupo que recebeu uma aplicação por dia durante 4 semanas de 5-FU 4% (a dose aprovada), 4 semanas após o fim do tratamento, 16/20 doentes (80%), apresentavam reversão completa da

Efflurak (Fluorouracilo)

queratose actínica, enquanto no grupo placebo apenas 3/20 doentes (15%) apresentavam reversão completa da queratose actínica.

Estudo HD-FUP3B-048⁹

O estudo HD-FUP3B-0489, foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 27 centros dos EUA, aleatorizado, em ocultação para o avaliador, controlado por placebo, que incluiu 841 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 5:5:1:1, para receberem 5 fluorouracilo (Efflurak) 4% creme, aplicado diariamente durante 4 semanas (n= 353), 5-FU 5% (Efudex) aplicado duas vezes por dia durante 4 semanas (n= 349), veículo de Efflurak, aplicado diariamente durante 4 semanas (n= 70), ou placebo aplicado duas vezes por dia durante 4 semanas (n= 69), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face, e/ou orelhas, e/ou ou escalpe, avaliado 4 semanas após terminar o tratamento.

A medida de resultado primária foi a taxa de reversão completa da queratose actínica, avaliada pela proporção de doentes que não apresentavam lesões de queratose actínica, avaliada 4 semanas após fim de tratamento. As medidas de resultado secundárias foram a taxa de reversão parcial da queratose actínica (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), avaliada 4 semanas após o fim do tratamento, e a variação percentual no número de lesões de queratose actínica, entre o basal e o fim do estudo.

A aleatorização foi feita centralmente, usando um esquema de aleatorização estratificado por centro de investigação, usando um tamanho de bloco de aleatorização de 12. Para manter a aleatorização, o investigador não estava envolvido na dispensa do medicamento, sendo este dispensado por uma terceira pessoa alheia às investigações clínicas, que davam instruções aos doentes para não discutir com os investigadores os intervalos de administração.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 ou mais lesões de queratose actínica da cabeça (face, e/ou ouvidos, e/ou couro cabeludo), com pelo menos 5 lesões com pelo menos 4 mm de maior diâmetro, não podendo nenhuma lesão exceder 1 cm.

Efflurak (Fluorouracilo)

Na comparação com 5-FU 5% (Efudex) o estudo teve um desenho de não inferioridade, sendo a margem de não-inferioridade de 10%, usando o intervalo de confiança 97,5%. Na comparação com veículo de Efflurak, aplicado diariamente durante 4 semanas, o estudo teve um desenho de superioridade.

Um total de 841 doentes foram incluídos. Do total, completaram o estudo 306/353 doentes (86,7%) no grupo 5-FU 4%, 270/349 doentes (77,4%) do grupo 5-FU 5% (Efudex), 68/70 doentes (97,1%) no grupo veículo de Efflurak, e 63/69 doentes (91,3%) no grupo placebo. Os motivos mais frequentes da descontinuação, nos grupos 5-FU 4% e 5-FU 5% foram, respetivamente, eventos adversos (9,9% e 14,0%), e decisão do participante (2,8% e 5,2%).

Nos grupos 5-FU 4%, 5-FU 5%, veículo de Efflurak, e placebo, respetivamente, a idade média era 67,7 anos, 67,4 anos, 68,0 anos, e 69,1 anos; eram do sexo masculino 81%, 81%, 83%, e 80%; eram de raça branca 99%, 99%, 100%, e 100%; o número de lesões era 14,4 lesões, 14,8 lesões, 16,2 lesões, e 14,7 lesões; e apresentavam basalmente mais de 25 lesões (doença grave) 12%, 9%, 14%, e 12%.

Observou-se reversão completa da queratose actínica em 192/353 doentes (54,4%) no grupo 5-FU 4%, e em 202/349 doentes (57,9%) no grupo 5-FU 5% (diferença entre grupos -3,5; limite inferior do IC97,5% -11,1), não tendo ficado demonstrada a não-inferioridade.

Observou-se reversão parcial da queratose actínica em 284/353 doentes (80,5%) no grupo 5-FU 4%, e em 280/349 doentes (80,2%) no grupo 5-FU 5% (diferença entre grupos 0,2; limite inferior do IC97,5% -5,94).

Observou-se reversão completa da queratose actínica em 192/353 doentes (54,4%) no grupo 5-FU 4%, e em 3/70 doentes (4,3%) no grupo veículo de Efflurak ($p < 0,001$), tendo ficado demonstrada a superioridade.

Observou-se reversão completa da queratose actínica em 284/353 doentes (80,5%) no grupo 5-FU 4%, e em 5/70 doentes (7,1%) no grupo veículo de Efflurak ($p < 0,001$), tendo ficado demonstrada a superioridade.

Estudo HD-FUP3S-049¹⁰

O estudo HD-FUP3S-04910, foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 5 centros dos EUA, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 100 doentes adultos com queratose actínica, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem 5 fluorouracilo (Efflurak) 4% creme, aplicado diariamente durante 4 semanas (n= 50), ou veículo de Efflurak, aplicado diariamente durante 4 semanas (n= 750), e avaliou a taxa de reversão completa da queratose actínica, na face, e/ou orelhas, e/ou ou escalpe, avaliado 4 semanas após terminar o tratamento.

A medida de resultado primária foi a taxa de reversão completa da queratose actínica, avaliada pela proporção de doentes que não apresentavam lesões de queratose actínica, avaliada 4 semanas após fim de tratamento. As medidas de resultado secundárias foram a taxa de reversão parcial da queratose actínica (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), avaliada 4 semanas após o fim do tratamento, e a variação percentual no número de lesões de queratose actínica, entre o basal e o fim do estudo.

A aleatorização foi feita centralmente, usando um esquema de aleatorização estratificado por centro de investigação, usando um tamanho de bloco de aleatorização de 4.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, e apresentarem um diagnóstico de queratose actínica com 5 ou mais lesões de queratose actínica da cabeça (face, e/ou ouvidos, e/ou couro cabeludo), com pelo menos 5 lesões com pelo menos 4 mm de maior diâmetro, não podendo nenhuma lesão exceder 1 cm.

Um total de 100 doentes foram incluídos. Do total, completaram o estudo, 35/50 doentes (70,0%) no grupo 5-FU 4%, e 48/50 doentes (96,0%) no grupo veículo de Efflurak. O motivo mais frequente da descontinuação, nos grupos 5-FU 4% e veículo de Efflurak foi eventos adversos (22,0% e 4,0%).

Nos grupos 5-FU 4%, e veículo de Efflurak, respetivamente, a idade média era 67,9 anos, e 66,9 anos; eram do sexo masculino 78%, e 92%; eram de raça branca 100%, e 100%; o número de lesões era 19,2 e 23,2 lesões; e apresentavam basalmente mais de 25 lesões (doença grave) 20%, e 24%.

Observou-se reversão completa da queratose actínica em 12/50 doentes (24,4%) no grupo 5-FU 4%, e em 2/50 doentes (4,0%) no grupo veículo de Efflurak (p=0,004).

Efflurak (Fluorouracilo)

Observou-se reversão parcial da queratose actínica em 37/50 doentes (74,0%) no grupo 5-FU 4%, e em 5/50 doentes (10,0%) no grupo veículo de Efflurak ($p < 0,001$).

A variação percentual no número de lesões, entre o basal e o fim de estudos foi, nos grupos 5-FU 4% e veículo de Efflurak, 54,0% e 1,4% (diferença entre grupos 52,7; $p < 0,001$).

A Tabela 5 resume as principais características dos estudos selecionados

Tabela 5. Características gerais dos estudos incluídos.

Study	Intervention	Sample size	Baseline lesion count (mean)	Evaluable N	Age				Proportion of patients with different grades of disease severity (%)			
					Mean	Median	Male (%)	White (%)	Grade I	Grade II	Grade III	
EFFLURAK® (5-FU 4%)												
HDFUDR045 ¹³	5-FU 4% OD; 4 weeks	121*	10.6 lesions/patient	20	65	67.1	90	100	-	-	-	
	Placebo BID; 4 weeks			20	65.9	68.2	85	100	-	-	-	
	5-FU 5% BID; 4 weeks			20	65.2	62.1	95	100	-	-	-	
HDFUP3B048 ¹³	5-FU 4% OD	841*	15 lesions/patient	353	67.7	68	81	99	48	39	12	
	5-FU 5% BID			349	67.4	67.5	81	99	44	46	9	
	Placebo			70	68	69.9	83	100	44	41	14	
HDFUP3S049 ⁶	5-FU 4%	100	21 lesions/patient	50	67.9	70.7	78	100	26	54	20	
	Placebo			50	66.9	68.7	92	100	24	52	24	
Imiquimod 5%												
Alomar 2007 ¹⁶	IMQ 5%	259	6.5 lesions/patient	129	70.3	70	89.1	100	-	-	-	
	Placebo			130	71.85	72	86.9	100	-	-	-	
Gollnick 2022 ^{48,9}	IMQ 5%	479	5 to 10 lesions/patient (per eligibility criteria)	242	70.8	-	83.9	100	100		-	
	DIC 3%			237	71.1	-	90.3	100	100		-	

Study	Intervention	Sample size	Baseline lesion count (mean)	Evaluable N	Age				Proportion of patients with different grades of disease severity (%)		
					Mean	Median	Male (%)	White (%)	Grade I	Grade II	Grade III
Jansen 2019 ¹⁷	IMQ 5%	624	16 lesions/patient	156	-	73	91.7	-	91.7		8.3
	5-FU 5%			155	-	74	87.7	-	92.9		7.1
	MAL-PDT			156	-	73	89.7	-	92.3		7.7
	IngMeb			157	-	72	88.5	-	91.7		8.3
Jorizzo 2007 ¹⁸	IMQ 5%	246	6.0 lesions/patient	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo			-	-	-	-	-	-	-	-
Krawtchenko 2007 ¹⁴	IMQ 5%	75*	8.1 lesions/patient	24	70.4	-	79	100	-	-	-
	5 FU 5%			26	70.8	-	85	100	-	-	-
Lebwohl 2004 ¹⁹	IMQ 5%	436	6.0* lesions/patient	215	66.6	-	87	100	-	-	-
	Placebo			221	65.5	-	87.3	99.5	-	-	-
NCT01926496 ¹⁰	IMQ 5% (Aldara®)	484	5 to 9 lesions/patient (per eligibility criteria)	244	72.0	-	93.9	100	-	-	-
	IngMeb 0.015%			240	72.5	-	95.8	100	-	-	-
Serra-Guillén 2012 ¹⁵	IMQ 5%	136*	9.1 lesions/patient	33	74.3	75	84.8	-	-	-	-
	MAL-PDT			40	72.7	73.5	92.5	-	-	-	-
Tanghetti 2007 ²⁰	IMQ 5%	39	31.4 lesions/patient	-	-	-	-	-	-	-	-
	5-FU 5%			-	-	-	-	-	-	-	-

Efflurak (Fluorouracilo)

Study	Intervention	Sample size	Baseline lesion count (mean)	Evaluable N	Age				Proportion of patients with different grades of disease severity (%)			
					Mean	Median	Male (%)	White (%)	Grade I	Grade II	Grade III	
Imiquimod 3.75%												
NCT01686152 ²¹	IMQ 3.75% (Teva)	576	10.7 lesions/patient	247	67.8	-	82.2	99.6	-	-	-	
	IMQ 3.75% (Zyclara®)			249	68.6	-	89.2	100	-	-	-	
	Placebo			80	68.7	-	83.8	100	-	-	-	
Swanson 2010 ²²	IMQ 3.75%	479	11.0 lesions/patient	160	64.5	64.8	82.5	100	-	-	-	
	IMQ 2.5%			160	64.3	63.9	79.4	100	-	-	-	
	Placebo			159	64.3	63.4	81.8	99.4	-	-	-	

Abbreviations: 5-FU, fluorouracil; DIC, Diclofenac; IMQ, Imiquimod; IngMeb, Ingenol mebutate; MAL, Methyl aminolaevulinic acid; OD, once daily; PDT, Photodynamic therapy
 * Overall sample size of the study. Table only presents arms including treatment at approved dose
 # Median lesion count reported

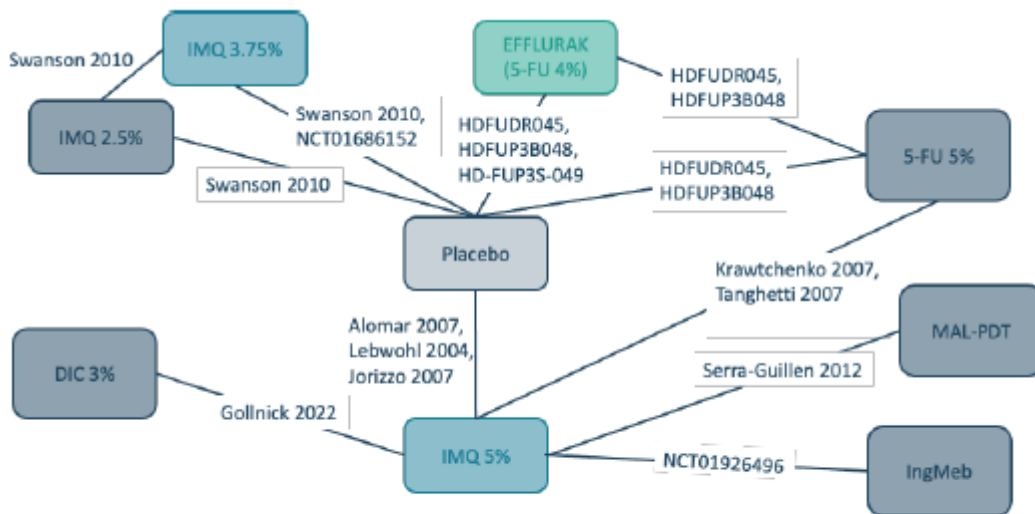
Fonte: extraído de Ref. 2

Meta-análise em rede

Rede de evidência

A Figura apresenta a rede global de evidência, que incluía 14 estudos (Figura 1). Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 8 estudos eram relevantes.

Figura 1 - Rede de evidência global (n=14)



Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; DIC, Diclofenac; IMQ, Imiquimod; IngMeb, Ingenol mebutate; MAL, Methyl aminolaevulinic acid; PDT, Photodynamic therapy

Fonte: extraído de Ref. 2

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
- Variação percentual no número de lesões de queratose actínica

Os estudos identificados tinham disponíveis as medidas de resultado descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Medidas de resultado reportadas nos estudos incluídos

Study	Complete clearance rate	Partial clearance rate	Withdrawals due to adverse events
EFFLURAK® (5-FU 4%)			
HDFUDR045 ¹³	✓	✓	✓
HDFUP3B048 ¹³	✓	✓	✓
HDFUP3S049 ⁶	✓	✓	✓
Imiquimod 5%			
Alomar 2007 ¹⁶	✓	✓	✓
Gollnick 2022 ⁹	✓		✓
Jansen 2019 ¹⁷		✓	✓
Jorizzo 2007 ¹⁸	✓	✓	
Krawtchenko 2007 ¹⁴	✓		
Lebwohl 2004 ¹⁹	✓	✓	✓
NCT01926496 ¹⁰	✓	✓	
Serra-Guillén 2012 ¹⁵	✓	✓	
Tanghetti 2007 ²⁰	✓		
Imiquimod 3.75%			
NCT01686152 ²¹	✓		✓
Swanson 2010 ²²	✓	✓	✓
Number of studies	13	10	9

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, e seguiu as recomendações estabelecidas nos Documentos de Suporte Técnico do NICE.

Efflurak (Fluorouracilo)

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 método de Bucher.

Foi avaliada a heterogeneidade de cada comparação de pares, utilizando o I², 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)

Fase do estudo

A fase do estudo foi reportada por 6 estudos: 5 estudos de fase 3 (Lebwohl et al, 2004; NCT01686152; Swanson et al, 2010; HDFUP3B048; HDFUP3S049), e 1 estudo de fase 2 (HDFUDR045). Dois estudos não reportavam a fase (Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007).

Aleatorização

Todos os 8 estudos eram estudos aleatorizados. O método de aleatorização foi descrito em 3 estudos (Lebwohl et al, 2004; HDFUP3B048; HDFUP3S049), e foi considerado adequado. Nos restantes 5 estudos (; Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007; NCT01686152; Swanson et al, 2010) o método de aleatorização não era claro.

Alocação oculta e ocultação

Em nenhum dos 8 estudos era claro se a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Seis estudos foram conduzidos em dupla ocultação (Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007; NCT01686152; Swanson et al, 2010; Lebwohl et al, 2004; HDFUP3S049), enquanto 2 estudos (HDFUP3B048; HD-FUDR-045) foram conduzidos em ocultação única (investigador).

Tamanho da amostra

Como pode ser observado na Tabela XXX, o tamanho da amostra variou entre 100 doentes (HD-FUP3S-049) e 841 doentes (HD-FUP3B-048), embora o número de doentes relevantes fosse, nalguns estudos, muito inferior à população ITT. Por exemplo, no estudo HD-FUP3B-048 o número de doentes relevantes (que incluíam os comparadores de interesse) era de 423 doentes.

Duração do estudo

A duração do estudo foi muito variável, em função do tempo de tratamento aprovado para cada um dos tratamentos (imiquimod 3,75%, imiquimod 5,0%, ou 5-fluorouracilo 4%). Contudo o estudo de Lebwohl et al (2004) utilizou uma posologia de imiquimod 5% não aprovada (uma aplicação duas vezes por semana durante 16 semanas).

De salientar, a data de avaliação, em relação à data de fim de tratamento, variou consideravelmente entre estudos, variando entre a data de fim de tratamento (Lebwohl et al, 2004), 4 semanas após fim de tratamento (HDFUP3S049, HDFUP3B048; HD-FUDR-045), e 8 semanas após fim de tratamento (Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007; NCT01686152; Swanson et al, 2010).

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

Nos estudos de 5-FU 4% a idade média variou entre 65,0 anos e 67,9 anos e, nos estudos comparadores variou entre 64,3 anos (Swanson et al, 2010), e 71,9 anos (Alomar et al, 2007).

Nos estudos de 5-FU 4% a percentagem de doentes do sexo masculino variou entre 78% e 95% e, nos estudos comparadores variou entre 86,9% (Alomar et al, 2007), e 89,2% (NCT 01686152).

Em relação à gravidade da doença, observou-se considerável heterogeneidade entre estudos: 3 estudos incluíam uma população com 5 a 10 lesões de queratose actínica (Alomar et al 2007; Jorizzo et al 2007; Lebwohl 2004), 4 estudos incluíam uma população com 11 a 15 lesões de queratose actínica (HDFUP3B048; HD-FUDR-045; NCT01686152; Swanson et al 2010), e 1 estudo incluía uma população com 16 a 25 lesões de queratose actínica (HD-FUP3S-049).

Um resumo das características dos estudos e basais dos doentes pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5: Características dos estudos e basais das populações dos estudos

Study	HDFUDR 045	HDFUP3 B048	HDFUP3 S049	Alomar 2007	Jorizzo 2007	Lebwohl 2004	NCT019 26496	Serra-Guillén 2012	Swanson 2010
Publication	CSR	CSR	CSR	JA	JA	JA	CT	JA	JA
Treatment	5-FU 4%	5-FU 4%	5-FU 4%	IMQ 5%	IMQ 5%	IMQ 5%	IMQ 5%	IMQ 5%	IMQ 3.75%
Sample size	121	841	100	259	246	436	484	136	479
Method of randomization	A	A	A	U	U	A	U	U	U
Blinding status	SB	SB	DB	DB	DB	DB	OL	U	DB
Study duration	8	8	8	20	68	24	156	12	14
Age in years (mean)	65.4	67.6	67.4	71.1	-	66.6	72.2	73.3	64.4
Male %	90	81	85	88	-	87	95	87	81
White %	100	99	100	100	-	100	100	89	100
Lesion count (baseline mean)	10.6	15.1	21.2	6.5	6.0	6.0 ^a	5 to 9 ^b	9.1	11.0
Time points (weeks)	8	8	8	16	16	24	16	4,8,12	14

Abbreviations: 5-FU 4%, EFFLURAK[®]; A, adequate; CSR, clinical study report; CT, clinicalTrials.gov.uk; DB, double blind; IMQ, imiquimod; JA, journal article; OL, open label; SB, single blind; U, unclear
a median; b inclusion criterion

Fonte: extraído de Ref. 2

Eficácia

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, excluindo por isso a reversão completa histológica. Por este motivo, o estudo de Alomar et al 2007, foi excluído da análise caso-base.

As duas comparações de pares (5-FU 4% vs imiquimod 3,75%; e 5-FU 4% vs. imiquimod 5%) eram informadas por vários estudos, respetivamente, estudos HDFUP3S049, HDFUP3B048, e HD-FUDR-045, para a comparação entre 5-FU 4% e placebo; Jorizzo et al 2007 e Lebwohl 2004, para a comparação entre placebo e imiquimod 5%; e Swason et al 2010 e NCT01686152, para a comparação entre placebo e imiquimod 3,75%.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (157,1 vs. 160,2).

Em relação à taxa de reversão completa da queratose actínica, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 1,77 (ICr95% 0,35 a 9,82), que não teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 3,82 (ICr95% 0,62 a 26,02), que também não teve significado estatístico.

Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados semelhantes (razão de chances 2,05; ICr 95% 0,33 a 12,59).

Taxa de reversão parcial da queratose actínica

A taxa de reversão parcial da queratose actínica foi definida pela proporção de doentes com uma redução de pelo menos 75% nas lesões basais), avaliada após o fim do tratamento, ou seja, foi avaliada pela reversão parcial clínica, excluindo por isso a reversão parcial histológica. Por este motivo, o estudo de Alomar et al 2007, foi excluído da análise caso-base.

As duas comparações de pares (5-FU 4% vs imiquimod 3,75%; e 5-FU 4% vs. imiquimod 5%) eram informadas por vários estudos, respetivamente, estudos HDFUP3S049, HDFUP3B048, e HD-FUDR-045, para a comparação entre 5-FU 4% e placebo; Jorizzo et al 2007 e Lebwohl 2004, para a comparação entre placebo e imiquimod 5%; e Swason et al 2010 e NCT01686152, para a comparação entre placebo e imiquimod 3,75%.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, por este modelo apresentar um DIC mais baixo (148,6 vs. 157,8).

Em relação à taxa de reversão parcial da queratose actínica, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 4,71 (ICr95% 1,16 a 21,51), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 8,27 (ICr95% 1,12 a 75,0), que também teve significado estatístico. Contudo, observa-se elevado grau de incerteza associado a estes intervalos credíveis.

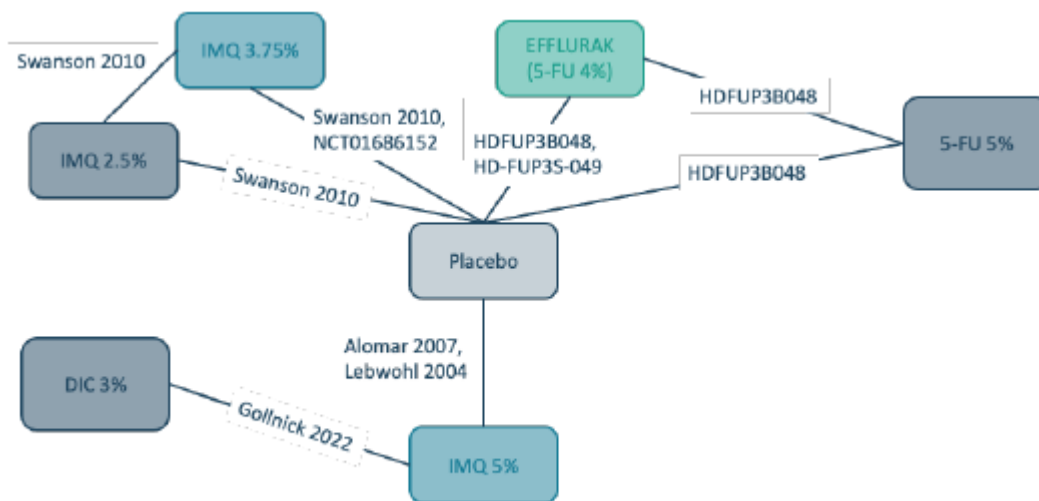
Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados diferentes (razão de chances 3,47; ICr 95% 0,69 a 17,97), que já não têm significado estatístico.

Descontinuação do estudo por eventos adversos

A descontinuação do estudo por eventos adversos foi definida como a proporção de doentes que saíram do estudo por eventos adversos, tal como está reportado na secção de segurança de cada estudo.

A rede de evidência para a medida de resultado descontinuação por eventos adversos está representada na Figura 2.

Figura 2: Rede de evidência da descontinuação por eventos adversos



Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; DIC, Diclofenac; IMQ, imiquimod

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação às redes de evidência descritas anteriormente, esta rede de evidência não inclui os estudos HD-FUDR-045 e Jorisso et al 2007, por não incluírem informação sobre esta medida de resultado.

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo. Embora o modelo de efeitos aleatórios apresentasse um DIC mais baixo (69,46 vs. 73,25), o modelo de efeitos aleatórios conduziu a intervalos credíveis muito amplos, devido ao baixo número de eventos reportados pelos vários estudos.

Em relação à descontinuação por eventos adversos, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,04 (ICr95% 0,002 a 0,48), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,09 (ICr95% 0,01 a 0,94), que também teve significado estatístico. Contudo, a magnitude do efeito estimado, não parece clinicamente relevante.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, 5-fluorouracilo 4%, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação nenhuma medida de resultados (reversão completa da queratose actínica, reversão parcial da queratose actínica, evolução para carcinoma espinocelular, mortalidade por carcinoma espinocelular, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, ou eventos adversos graves).

Reversão completa da queratose actínica

Em relação à reversão completa da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 1,77 (ICr95% 0,35 a 9,82), que não teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 3,82 (ICr95% 0,62 a 26,02), que também não teve significado estatístico.

Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007 (reversão completa histológica), e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados semelhantes (razão de chances 2,05; ICr 95% 0,33 a 12,59).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de 5-FU 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), 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 de 5-FU 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a medida de resultado 'evolução para carcinoma espinocelular'.

Mortalidade por carcinoma espinocelular

Não foram reportados dados comparativos de evolução da mortalidade por carcinoma espinocelular.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de 5-FU 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a medida de resultado 'evolução da mortalidade por carcinoma espinocelular'.

Reversão parcial da queratose actínica

Em relação à reversão parcial da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 4,71 (ICr95% 1,16 a 21,51), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 8,27 (ICr95% 1,12 a 75,0), que também teve significado estatístico. Contudo, observa-se elevado grau de incerteza associado a estes intervalos credíveis.

Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007 (reversão histológica), utilizando o modelo de efeitos aleatórios, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados diferentes (razão de chances 3,47; ICr 95% 0,69 a 17,97). Nesta análise de sensibilidade, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, também não se observaram diferenças com significado estatístico (razão de chances 9,40; ICr95% 0,84 a 118,9).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de 5-FU 4%, em comparação com os dois comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a medida de resultado 'reversão parcial da queratose actínica'.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo. Embora o modelo de efeitos aleatórios apresentasse um DIC mais baixo (69,46 vs. 73,25), o modelo de efeitos aleatórios conduziu a intervalos credíveis muito amplos, devido ao baixo número de eventos reportados pelos vários estudos.

Em relação à descontinuação por eventos adversos, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,04 (ICr95% 0,002 a 0,48), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,09 (ICr95% 0,01 a 0,94), que também teve significado estatístico. Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo. Embora o modelo de efeitos aleatórios apresentasse um DIC mais baixo (69,46 vs. 73,25), o modelo de efeitos aleatórios conduziu a intervalos credíveis muito amplos, devido ao baixo número de eventos reportados pelos vários estudos. Contudo, não só pelo DIC mais baixo, como devido à elevada heterogeneidade clínica entre estudos, o modelo de efeitos aleatórios seria o modelo apropriado.

Adicionalmente, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, a inclusão do estudo de Lebwohl 2004, que usou um esquema terapêutico mais prolongado (imiquimod 5% creme duas vezes por semana, durante 16 semanas) do que o aprovado (imiquimod 5% creme em dias alternados durante 4 semanas), pode ter aumentado o número de descontinuações, e enviesado estes resultados a favor de 5-FU 4%.

Conseqüentemente, e devido às limitações da evidência disponível, considera-se que não foi demonstrado benefício adicional de 5-fluorouracilo 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), 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 5-FU 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a medida de resultado 'eventos adversos graves'.

Eventos adversos

Não foram reportados dados comparativos, relativos a eventos adversos.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de fumarato de 5-FU 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), 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.

Inicialmente, foi avaliado o risco de viés de cada um dos estudos incluídos na rede de evidência (Tabela 6). Para a maioria dos estudos o risco de viés foi considerado significativo.

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 existe apenas 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: 3 estudos incluíam uma população com 5 a 10 lesões de queratose actínica (Alomar et al 2007; Jorizzo et al 2007; Lebwohl 2004), 4 estudos incluíam uma população com 11 a 15 lesões de queratose actínica (HDFUP3B048; HD-FUDR-045; NCT01686152; Swanson et al 2010), e 1 estudo incluía uma população com 16 a 25 lesões de queratose actínica (HD-FUP3S-049).

De salientar, a gravidade da doença, avaliada pelo número de lesões, parece ser um modificador de efeito em relação a 5-FU 4%: no estudo HD-FUP3S-049, nos grupos 5-FU 4% e veículo de Efflurak, respetivamente, o número de lesões era 19,2 e 23,2 lesões; e apresentavam basalmente mais de 25 lesões (doença grave) 20%, e 24%. Observou-se reversão completa da queratose actínica em 12/50 doentes (24,4%) no grupo 5-FU 4%, e em 2/50 doentes (4,0%) no grupo veículo de Efflurak. No estudo HD-FUP3B-048, nos grupos 5-FU 4% e veículo de Efflurak, respetivamente, o número de lesões era 14,4 lesões e 16,2 lesões, e apresentavam basalmente mais de 25 lesões (doença grave) 12%, e 14%. Observou-se reversão completa da queratose actínica em 192/353 doentes (54,4%) no grupo 5-FU 4%, e em 3/70 doentes (4,3%) no grupo veículo de Efflurak.

Tabela 6 – Risco de viés

Estudo	Risco de viés					
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
Alomar et al 2007	Não claro	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim
Jorizzo et al 2007	Não claro	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim
Lebwohl et al 2004	Sim	Não claro	Sim	Sim	Sim	Não**
NCT01686152	Não claro	Não claro	Não*	Não***	Sim	Sim
Swanson et al, 2010	Não claro	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim
HD-FUDR-045	Não claro	Não claro	Não*	Sim	Sim	Sim
HD-FUP3B-048	Sim	Não claro	Sim	Não***	Sim	Sim
HD-FUP3S-049	Sim	Não claro	Sim	Não***	Sim	Sim

Nota: ‘sim’ significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudos em ocultação única (investigador) ** Dose de imiquimod não coincide com a dose aprovada; *** Elevado número de doentes descontinuaram do estudo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% para o “tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% numa única população [doentes adultos com queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo], em que a intervenção era 5-fluorouracilo 4%, e os comparadores eram imiquimod 3,75% e imiquimod 5%.

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, 5-fluorouracilo 4% e imiquimod a 3,75% ou 5%.

A revisão sistemática da literatura identificou 4.031 citações, das quais 650 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 95 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, tendo 14 estudos sido incluídos na rede de evidência. Ou seja, 81 estudos foram excluídos, 69 estudos por não incluírem os comparadores de interesse, 2 estudos por os fármacos não incluírem a dose aprovada, 1 estudo por não incluir as medidas de resultado de interesse, e 4 estudos por não incluírem pelo menos 5 lesões cutâneas. Assim, 14 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, dos quais 8 estudos permitiam a comparação de 5-fluorouracilo 4% com imiquimod a 3,75% e com imiquimod 5%: os estudos de Alomar et al 2007, Jorizzo et al 2007, Lebwohl et al 2004, NCT01686152, Swanson et al 2010, HDFUDR045, HDFUP3B048 e HDFUP3S049.

Todos os 8 estudos eram estudos aleatorizados. O método de aleatorização foi descrito em 3 estudos (Lebwohl et al, 2004; HDFUP3B048; HDFUP3S049), e foi considerado adequado. Nos restantes 5 estudos (HD-FUDR-045; Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007; NCT01686152; Swanson et al, 2010) o método de aleatorização não era claro. Em nenhum dos 8 estudos era claro se a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Seis estudos foram conduzidos em dupla ocultação (Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007; NCT01686152; Swanson et al, 2010; Lebwohl et al, 2004; HDFUP3S049), enquanto 2 estudos (HDFUP3B048; HD-FUDR-045) foram conduzidos em ocultação única (investigador). Observou-se considerável heterogeneidade clínica entre os diferentes estudos e, nomeadamente, em relação ao ponto temporal de avaliação e à gravidade da doença. A duração dos estudos foi muito variável, em função do tempo de tratamento aprovado para cada um dos tratamentos (imiquimod 3,75%, imiquimod 5,0%, ou 5-fluorouracilo 4%). Contudo o estudo de Lebwohl et al (2004) utilizou uma posologia de imiquimod 5% não aprovada, em que o creme foi aplicado durante um período de tempo muito mais prolongado (uma aplicação duas vezes por semana durante 16 semanas, em vez de 3 vezes por semana durante 4 semanas). Este estudo deveria ter sido excluído da rede de evidência, e pode ter enviesado os resultados, e favorecer 5-fluorouracilo 4% em termos de segurança. De salientar, a data de avaliação, em relação à data de fim de tratamento, variou consideravelmente entre estudos, variando entre a data de fim de tratamento (Lebwohl et al, 2004), 4 semanas após fim de tratamento (HDFUP3S049, HDFUP3B048; HD-FUDR-045), e 8 semanas após fim de tratamento (Alomar et al, 2007; Jorizzo et al, 2007; NCT01686152; Swanson et al, 2010). Este facto pode ter enviesado os resultados, embora o sentido do potencial viés seja desconhecido.

Globalmente, observou-se marcada heterogeneidade clínica das populações incluídas nos diferentes estudos. Por exemplo, em relação à gravidade da doença, observou-se considerável heterogeneidade

entre estudos: 3 estudos incluíam uma população com 5 a 10 lesões de queratose actínica (Alomar et al 2007; Jorizzo et al 2007; Lebwohl 2004), 4 estudos incluíam uma população com 11 a 15 lesões de queratose actínica (HDFUP3B048; HD-FUDR-045; NCT01686152; Swanson et al 2010), e 1 estudo incluía uma população com 16 a 25 lesões de queratose actínica (HD-FUP3S-049). De salientar, a gravidade da doença, avaliada pelo número de lesões, parece ser um modificador de efeito em relação a 5-FU 4%: no estudo HD-FUP3S-049, que apresentava elevada gravidade da doença, avaliada pelo número de lesões (nos grupos 5-FU 4% e veículo de Efflurak, respetivamente, o número de lesões era 19,2 e 23,2 lesões; e apresentavam basalmente mais de 25 lesões 20%, e 24%), observou-se uma taxa baixa de reversão completa da queratose actínica de 24,4% no grupo 5-FU 4% e em 4,0% no grupo veículo de Efflurak. Por sua vez, no estudo HD-FUP3B-048, que apresentou menor gravidade de doença (nos grupos 5-FU 4% e veículo de Efflurak, respetivamente, o número de lesões era 14,4 lesões e 16,2 lesões, e apresentavam basalmente mais de 25 lesões em 12%, e 14%), observou-se uma reversão completa da queratose actínica mais elevada (54,4% no grupo 5-FU 4%, e em 4,3% no grupo veículo de Efflurak).

O TAIM submeteu também uma meta-análise em rede comparando 5-fluorouracilo 4% com imiquimod a 3,75% ou 5%. A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov, estando de acordo com as recomendações da CATS. Foi avaliado o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios sendo selecionado o modelo que apresentava menor DIC.

Em termos de eficácia comparativa, 5-fluorouracilo 4%, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação (reversão completa da queratose actínica, reversão parcial da queratose actínica, evolução para carcinoma espinocelular, mortalidade por carcinoma espinocelular, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, ou eventos adversos graves).

Em relação à reversão completa da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 1,77 (ICr95% 0,35 a 9,82), que não teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 3,82 (ICr95% 0,62 a 26,02), que também não teve significado estatístico. Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007 (reversão completa

histológica), e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados semelhantes (razão de chances 2,05; ICr 95% 0,33 a 12,59). De notar, no estudo de Alomar et al 2007 os doentes receberam imiquimod 5% três vezes por semana durante 4 semanas, ficavam em repouso nas 4 semanas seguintes e, se ainda apresentassem lesões, recebiam mais 4 semanas de tratamento, três vezes por semana (este esquema está de acordo com o RCM). Contudo, os dados utilizados para comparação referem-se à semana 16, ou seja, após apenas um curso de tratamento. Este facto pode ter enviesado os resultados, favorecendo 5-fluorouracilo 4%.

Em relação à descontinuação por eventos adversos, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,04 (ICr95% 0,002 a 0,48), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,09 (ICr95% 0,01 a 0,94), que também teve significado estatístico. Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo. Embora o modelo de efeitos aleatórios apresentasse um DIC mais baixo (69,46 vs. 73,25), o modelo de efeitos aleatórios conduziu a intervalos credíveis muito amplos, devido ao baixo número de eventos reportados pelos vários estudos. Nesta perspetiva, não só pelo DIC mais baixo, como devido à elevada heterogeneidade clínica entre estudos, o modelo de efeitos aleatórios seria o modelo apropriado, pelo que os resultados com a utilização do modelo de efeito fixo apresentam menor credibilidade. De salientar, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, a inclusão do estudo de Lebwohl 2004, que usou um esquema terapêutico mais prolongado (imiquimod 5% creme duas vezes por semana, durante 16 semanas) do que o aprovado (imiquimod 5% creme em dias alternados durante 4 semanas), pode ter aumentado o número de descontinuações, e enviesado os resultados a favor de 5-FU 4%. Consequentemente, e devido às limitações da evidência disponível, considerou-se que não foi demonstrado benefício adicional de 5-fluorouracilo 4%, em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

Em relação à reversão parcial da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 4,71 (ICr95% 1,16 a 21,51), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 8,27 (ICr95% 1,12 a 75,0), que também teve significado estatístico. Contudo, observa-se elevado grau de incerteza associado a estes intervalos credíveis. Adicionalmente, numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007 (reversão histológica), utilizando o modelo de

efeitos aleatórios, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados diferentes (razão de chances 3,47; ICr 95% 0,69 a 17,97). Nesta análise de sensibilidade, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, também não se observaram diferenças com significado estatístico (razão de chances 9,40; ICr95% 0,84 a 118,9). Nesta perspetiva, não existe qualquer motivo válido que justifique a exclusão do estudo de Alomar et al 2007. Deste modo, considerou-se que não foi demonstrado benefício adicional de 5-FU 4%, em comparação com os dois comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a medida de resultado ‘reversão parcial da queratose actínica’.

Não foram reportados dados comparativos do efeito do tratamento na evolução para carcinoma espinocelular, mortalidade por carcinoma espinocelular, eventos adversos, ou eventos adversos graves.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% para o *“tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% em relação a nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%). Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, 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 doentes adultos com queratose actínica, 5-fluorouracilo 4%, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a reversão completa da queratose actínica, reversão parcial da queratose actínica, evolução para carcinoma espinocelular, mortalidade por carcinoma espinocelular, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, ou eventos adversos graves.
- Em relação à reversão completa da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 1,77 (ICr95% 0,35 a 9,82), que não teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod

3,75%, observou-se uma razão de chances de 3,82 (ICr95% 0,62 a 26,02), que também não teve significado estatístico.

- Em relação à reversão parcial da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 4,71 (ICr95% 1,16 a 21,51), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 8,27 (ICr95% 1,12 a 75,0), que também teve significado estatístico. Contudo, observa-se elevado grau de incerteza associado a estes intervalos credíveis. Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007 (reversão histológica), utilizando o modelo de efeitos aleatórios, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados diferentes (razão de chances 3,47; ICr 95% 0,69 a 17,97). Nesta análise de sensibilidade, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, também não se observaram diferenças com significado estatístico (razão de chances 9,40; ICr95% 0,84 a 118,9). Nesta perspectiva, não existe qualquer motivo válido que justifique a exclusão do estudo de Alomar et al 2007.
- Em relação à descontinuação por eventos adversos, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,04 (ICr95% 0,002 a 0,48), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,09 (ICr95% 0,01 a 0,94), que também teve significado estatístico. Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo. Embora o modelo de efeitos aleatórios apresentasse um DIC mais baixo (69,46 vs. 73,25), o modelo de efeitos aleatórios conduziu a intervalos credíveis muito amplos, devido ao baixo número de eventos reportados pelos vários estudos. Contudo, não só pelo DIC mais baixo, como devido à elevada heterogeneidade clínica entre estudos, o modelo de efeitos aleatórios seria o modelo apropriado. De salientar, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, a inclusão do estudo de Lebwohl 2004, que usou um esquema terapêutico mais prolongado (imiquimod 5% creme duas vezes por semana, durante 16 semanas) do que o aprovado (imiquimod 5% creme em dias alternados durante 4 semanas), pode ter aumentado o número de descontinuações, e enviesado os resultados a favor de 5-FU 4%.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% para o *“tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de 5-fluorouracilo 4% em relação a nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%). Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, 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 doentes adultos com queratose actínica, 5-fluorouracilo 4%, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%), em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação (reversão completa da queratose actínica, reversão parcial da queratose actínica, evolução para carcinoma espinocelular, mortalidade por carcinoma espinocelular, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, ou eventos adversos graves).
- Em relação à reversão completa da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 1,77 (ICr95% 0,35 a 9,82), que não teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 3,82 (ICr95% 0,62 a 26,02), que também não teve significado estatístico.
- Em relação à reversão parcial da queratose actínica, 5-fluorouracilo 4% em comparação com imiquimod 3,75% e imiquimod 5%, mostrou uma diferença com significado estatístico. Na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 4,71 (ICr95% 1,16 a 21,51), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 8,27 (ICr95% 1,12 a 75,0), que também teve significado estatístico. Contudo, observa-se elevado grau de incerteza associado a estes intervalos credíveis. Numa análise de sensibilidade, incluindo o estudo de Alomar et al 2007 (reversão histológica),

utilizando o modelo de efeitos aleatórios, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observaram-se resultados diferentes (razão de chances 3,47; ICr 95% 0,69 a 17,97). Nesta análise de sensibilidade, e na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, também não se observaram diferenças com significado estatístico (razão de chances 9,40; ICr95% 0,84 a 118,9). Nesta perspectiva não existe qualquer motivo válido que justifique a exclusão do estudo de Alomar et al 2007.

- Em relação à descontinuação por eventos adversos, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, observou-se uma razão de chances de 0,04 (ICr95% 0,002 a 0,48), que teve significado estatístico; na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 3,75%, observou-se uma razão de chances de 0,09 (ICr95% 0,01 a 0,94), que também teve significado estatístico. Para estas comparações foi selecionado o modelo de efeito fixo. Embora o modelo de efeitos aleatórios apresentasse um DIC mais baixo (69,46 vs. 73,25), o modelo de efeitos aleatórios conduziu a intervalos credíveis muito amplos, devido ao baixo número de eventos reportados pelos vários estudos. Contudo, não só pelo DIC mais baixo, como devido à elevada heterogeneidade clínica entre estudos, o modelo de efeitos aleatórios seria o modelo apropriado. De salientar, na comparação entre 5-FU 4% e imiquimod 5%, a inclusão do estudo de Lebwohl 2004, que usou um esquema terapêutico mais prolongado (imiquimod 5% creme duas vezes por semana, durante 16 semanas) do que o aprovado (imiquimod 5% creme em dias alternados durante 4 semanas), pode ter aumentado o número de descontinuações, e enviesado os resultados a favor de 5-FU 4%.
- Não foram reportados dados comparativos do efeito do tratamento na evolução para carcinoma espinocelular, mortalidade por carcinoma espinocelular, eventos adversos, ou eventos adversos graves.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo do tratamento com o Efflurak (Fluorouracilo) é inferior ao custo do tratamento da alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de 5-fluorouracilo 4% para o *“tratamento tópico da queratose actínica não-hiperqueratótica, não-hipertrófica (grau de Olsen I e II) da face, orelhas e/ou couro cabeludo em adultos”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de 5-fluorouracilo 4% em relação a nenhum dos comparadores (imiquimod 3,75% ou imiquimod 5%). Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, 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.

12. Referências bibliográficas

- 12.1 Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Fluorouracilo 4%). INFARMED IP. 25 de Março de 2023
- 12.2 Estima: Assessing efficacy and tolerability of selected interventions in actinic keratosis: network meta-analysis of EFFLURAK®, ZYCLARA® and ALDARA®. Version 1.1.
- 12.3 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: Imiquimod 5% cream - safety and efficacy study. Br J Dermatol. 2007;157(1):133-141. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07942.x
- 12.4 Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. J Am Acad Dermatol. 2007;57(2):265-268. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.047
- 12.5 Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2004;50(5):714-721. doi:10.1016/j.jaad.2003.12.010

- 12.6 NCT01686152. Study Comparing Imiquimod Cream, 3.75% to Zyclara® (Imiquimod) Cream, 3.75% in the Treatment of Actinic Keratosis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01686152>
- 12.7 Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):582-590. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.004
- 12.8 Clinical Study Report. HD-FUDR-045. A randomized, evaluator blinded, vehicle controlled, parallel group, dose ranging study of the safety and efficacy of 4% TRADENAME (5-fluorouracil) cream versus its vehicle cream versus Efudex© in the treatment of actinic keratosis. October 24, 2005
- 12.9 Clinical Study Report. HD-FUP3B-048. A randomized, evaluator blinded, vehicle-controlled multi-center study of the safety and efficacy of 4% TRADENAME (Fluorouracil) cream versus vehicle cream versus Efudex© cream in the treatment of actinic keratosis. July 17, 2006
- 12.10 Clinical Study Report. HD-FUP3S-049. A randomized, double-blind, vehicle-controlled multi-centar study of the safety and efficacy of 4% TRADENAME (Fluorouracil) cream versus its vehicle cream in the treatment of actinic keratosis. July 16, 2007