

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 89-2023/V1/12012023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tirbanibulina mesilato (Klisyri®) en el tratamiento tópico de la queratosis actínica.

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

La queratosis actínica (QA) es una enfermedad cutánea crónica y precancerosa que se presenta principalmente en áreas que han estado expuestas a la radiación ultravioleta (UV) durante un período prolongado. Por lo general, se encuentra en la cara (localización más frecuente(1)), las orejas, los labios, el cuero cabelludo calvo, los antebrazos, la parte posterior de las manos y la parte inferior de las piernas.

Actualmente, la QA es considerada como una neoplasia de queratinocitos intraepiteliales o *in situ*, con una historia natural en la que puede producirse regresión espontánea, estabilización como QA o progresión a carcinoma escamoso celular (CEC). El riesgo acumulativo de evolucionar a CEC en 10-25 años es de un 5-20%(2), siendo esa tasa de progresión mayor en pacientes inmunodeprimidos(3,4). Existen 2 clasificaciones de la QA: la clínica, según su grosor y grado de hiperqueratosis (Olsen; grados 1-3) y la histológica, según la extensión de los queratinocitos atípicos epidérmicos (Roewert-Huber; AK I-III)(5).

El factor de riesgo más importante es la exposición acumulada a luz UV. La QA afecta principalmente a individuos con fototipos bajos (I y II), de edad avanzada, sexo masculino, etnia caucásica, con historia previa de neoplasias cutáneas, historia laboral con exposición solar, lugar de residencia con alta radiación UV (latitud cercana al ecuador y altitud elevada) así como un bajo nivel socioeconómico(6). Existen además subgrupos de pacientes con alto riesgo: aquellos con inmunodepresión (p.ej., con trasplante de órgano sólido), trastornos genéticos en la reparación del ADN, la estabilidad cromosómica o la fotosensibilidad y los expuestos a toxinas o medicamentos que afectan al ciclo celular (p.ej., hidroxiurea y algunos medicamentos biológicos utilizados en oncología)(4).

La QA es la afección dermatológica precancerosa más común y uno de los diagnósticos más comunes en las consultas dermatológicas(7). La prevalencia estimada en España es del 28,6% en mayores de 45 años según un estudio, siendo mayor en varones (38,4%)(1).

La QA rara vez se encuentra de forma aislada. La mayor parte de los pacientes presentan lesiones múltiples y, además, normalmente se hallan varias lesiones subclínicas con alteraciones histológicas y genéticas asociadas con la QA y la carcinogénesis en el área de piel circundante

aparentemente normal. A estas extensas áreas de piel donde se desarrolla QA y en las que existe riesgo de aparición de un CEC se les denomina campo de cancerización. Basado en este concepto, el abordaje de la QA debe ser entendido como tratamiento de la lesión concreta y del campo adyacente(4,8-10).

Dado que no se dispone de marcadores clínicos, histológicos o genéticos que puedan predecir de forma precisa el riesgo de progresión a CEC, existe consenso en la necesidad de tratar todas las QA(4,11). Así, el objetivo del tratamiento es tanto eliminar la lesión como reducir la progresión y/o aparición de un CEC en el área afecta. Por ello, en las últimas guías europeas se establece que, siempre que sea posible, debe realizarse un tratamiento combinado de tratamientos destructivos (generalmente, aquellos que se dirigen a la lesión) y tópicos (útiles para tratar tanto la QA como el campo de cancerización o lesiones múltiples de QA).

Las terapias dirigidas a la lesión incluyen la crioterapia (tratamiento estándar y más usado en España), la escisión quirúrgica, el curetaje con o sin electrocoagulación y el láser con CO₂.

La estrategia de tratamiento para el campo de cancerización consiste generalmente en la aplicación de medicamentos tópicos como diclofenaco sódico 3% en ácido hialurónico al 2,5%, 5-fluorouracilo 0.5-5%, imiquimod 3.75-5% y la terapia fotodinámica con 5- ácido aminolevulínico. En 2020 se revocó la autorización de comercialización de otro tratamiento tópico (mebutato de ingenol) como consecuencia de encontrar una mayor incidencia de tumores cutáneos a largo plazo (incluyendo carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen y CEC) en los pacientes tratados con el medicamento en comparación con el placebo y con imiquimod(12,13). Otros tratamientos como la dermoabrasión o el peeling químico son considerados tratamientos de segunda línea o coadyuvantes en pacientes con circunstancias especiales.

Según una revisión y posterior metanálisis en red de Cochrane(14,15) que evaluaba la tasa de aclaramiento total entre los tratamientos dirigidos al área, el 5-fluorouracilo tuvo la mayor eficacia seguido de la terapia fotodinámica y el imiquimod. No obstante, otros factores deben tenerse en cuenta en la elección del tratamiento(4), como los eventos adversos asociados (mayores con diclofenaco)(14), los resultados estéticos (mejores con imiquimod y la terapia fotodinámica)(14) o la eficacia a largo plazo. En este sentido, un metanálisis en red más reciente(16) que evaluó

la tasa de aclaramiento completo a largo plazo (≥ 12 meses), encontró que la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico mostró la mayor eficacia, seguida de imiquimod al 5% y la crioterapia.

En resumen, los tratamientos tópicos tienen un papel importante en el tratamiento de las QA y, además, posibilitan el tratamiento del campo de cancerización adyacente. Se necesitan comparaciones directas para determinar los tratamientos que producen mejores resultados. Además, en la elección del tratamiento para cada paciente deben barajarse distintas variables de forma individualizada (4). En la [Tabla 1 del anexo](#) se recogen los tratamientos tópicos utilizados en el tratamiento de la QA.

TIRBANIBULINA (KLISYRI®)

Tirbanibulina está indicada para el tratamiento tópico de la QA no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o del cuero cabelludo en adultos (17).

Se presenta como pomada en sobres de 250 mg, cada uno de los cuales contiene 2,5 mg de tirbanibulina. Se aplica una fina capa en las zonas afectadas de la cara o del cuero cabelludo para cubrir la zona de tratamiento hasta 25 cm², una vez al día durante un ciclo de tratamiento de cinco días consecutivos. No debe aplicarse hasta que la piel se haya recuperado por completo del tratamiento previo con cualquier medicamento, procedimiento o tratamiento quirúrgico ni sobre heridas abiertas o piel lacerada.

La respuesta al tratamiento debe evaluarse aproximadamente 8 semanas después de su inicio. Si la QA no ha desaparecido por completo en el momento de la evaluación, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Farmacología

Tirbanibulina disgrega los microtúbulos celulares mediante la unión directa a la tubulina lo que provoca la interrupción del ciclo celular y la apoptosis de las células proliferativas y está asociado a la interrupción de la señalización de la tirosina-quinasa Src.

Eficacia(18)

La eficacia y seguridad de tirbanibulina aplicada en la cara o el cuero cabelludo durante 5 días consecutivos se evaluaron en 2 estudios pivotaes de fase III con un diseño idéntico (KX01-AK-003 y KX01-AK-004), aleatorizados 1:1, doble ciego y controlados con placebo. En cada uno de ellos participaron 351 pacientes lo que representó un total de 702 pacientes adultos (353 pacientes tratados con tirbanibulina y 349 pacientes tratados con placebo). El placebo fue el vehículo de la pomada, que contiene monoglicéridos, diglicéridos y propilenglicol.

Se utilizó tirbanibulina en pomada al 1 % (10 mg/g) o placebo que aplicaron los pacientes en 25 cm² de la cara o cuero cabelludo, abarcando 4-8 lesiones típicas de queratosis actínica, una vez al día durante 5 días consecutivos. Las lesiones de queratosis actínica eran clínicamente típicas, visibles, diferenciadas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas, aunque sin confirmación histológica.

Población

La [tabla 1 del texto](#) recoge las características basales de los pacientes. Entre el 72 y el 87% de todos los pacientes incluidos había recibido tratamiento previo para la queratosis actínica en la cara o en el cuero cabelludo, criocirugía (del 63 al 75%) o tratamiento tópico (31 al 38%). Se controló la inclusión de los pacientes para conseguir una proporción 2:1 en el área de tratamiento facial y cuero cabelludo.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de la población con intención de tratar (IT).

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Tirbanibulina (n=175)	Placebo (n=176)	Tirbanibulina (n=178)	Placebo (n=173)
Edad (media±DE)	69,5±8,6	70,2±9,4	69,1±8,7	70,2±8,9
Sexo masculino (%)	147 (84)	154 (88)	158 (89)	150 (87)
Raza blanca (%)	175 (100)	175 (99)	177 (99)	173 (100)
Fototipo I o II (%)	123 (70)	142 (81)	126 (71)	120 (69)
Media de lesiones de QA (RIC)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)
Ratio de pacientes con lesiones en cara/cuero cabelludo	119:56	121:55	119:59	118:55
Historia de pretratamiento (%)	145 (83)	153 (87)	132 (74)	125 (72)
Historia de cáncer cutáneo (%)	77 (44)	89 (51)	75 (42)	72 (42)

DE: Desviación estándar. RIC: Rango intercuartílico.

Variables

La variable principal fue el porcentaje de pacientes con aclaramiento completo de todas las lesiones en el área de aplicación en el día 57. El porcentaje de pacientes con aclaramiento parcial, definido como una reducción de al menos el 75% en el número de lesiones en el área de aplicación del tratamiento, en el día 57, fue la variable secundaria.

Los pacientes con aclaramiento completo de todas las lesiones en el día 57 se siguieron durante un año para valorar la seguridad y la aparición de lesiones nuevas o recurrentes, en el área de aplicación (incluyendo todas las lesiones que se localizaran parcial o totalmente en el área de tratamiento).

Resultados

En la valoración de los datos agrupados de los estudios (tablas 2 y 3 del texto), los pacientes tratados con tirbanibulina mostraron tasas de aclaramiento completo y parcial significativamente superiores a las de los pacientes tratados con placebo en el día 57 ($p < 0,0001$) (tabla 2). La eficacia fue menor en las lesiones en el cuero cabelludo en comparación con las lesiones faciales, si bien fue estadísticamente significativa (tabla 3).

Además, en los estudios individuales, las tasas de aclaramiento completo y parcial en el día 57 (las variables principal y secundaria clave de estos estudios) fueron también estadísticamente superiores en el grupo tratado con tirbanibulina en comparación con el grupo que recibió el placebo ($p \leq 0,0003$), tanto en total como por zona de tratamiento (cara o cuero cabelludo).

Tabla 2. Tasas de aclaramiento completo y parcial en cara y cuero cabelludo (total), en el día 57, población IT (datos agrupados de KX01-AK-003 y KX01-AK-004)

	Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Vehículo (N=349)
Tasa de aclaramiento completo (100%)	49% ^a	9%
Tasa de aclaramiento parcial ($\geq 75\%$)	72% ^a	18%

a) $p < 0,0001$; comparado con el vehículo mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por localización anatómica y estudio.

Tabla 3. Tasas de aclaramiento completo y parcial en el día 57 por localización anatómica, población IT (datos agrupados de KX01-AK-003 y KX01-AK-004)

Localización	Tasa de aclaramiento completo (100%)		Tasa de aclaramiento parcial ($\geq 75\%$)	
	Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Vehículo (N=349)	Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Vehículo (N=349)
Cara				
n/N	133/238	23/239	185/238	49/239
%	56%	10%	78%	21%
(IC del 95%)	(49% - 62%) ^a	(6% - 14%)	(72% - 83%) ^a	(16% - 26%)
Cuero cabelludo				
n/N	41/115	7/110	70/115	14/110
%	36%	6%	61%	13%
(IC del 95%)	(27% - 45%) ^a	(3% - 13%)	(51% - 70%) ^a	(7% - 20%)

IC = intervalo de confianza; IT = intención de tratar

a) $p < 0,0001$; comparado con el vehículo mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por estudio

Eficacia a largo plazo (1 año)

Un total de 204 pacientes lograron el aclaramiento completo de las lesiones de queratosis actínica en la zona de tratamiento el día 57 (174 tratados con tirbanibulina y 30 tratados con el placebo) y fueron aptos para participar en un periodo de seguimiento de 1 año con el objetivo de supervisar la seguridad y evaluar la eficacia mantenida examinando las lesiones de queratosis actínica en la zona de tratamiento.

De los 174 pacientes que recibieron tirbanibulina que tuvieron un aclaramiento completo, 124 presentaron una o más lesiones dentro del área de aplicación durante el seguimiento. De estos 124 pacientes, 72 (58%) tenían lesiones recurrentes (reaparición durante el seguimiento) y 52 (42%) tenían únicamente lesiones nuevas (distintas de las basales al inicio del tratamiento). La estimación mediante Kaplan-Meier de la proporción de pacientes con recurrencia fue del 47% y de la recurrencia o aparición de lesiones nuevas dentro del área de aplicación del 73%; mientras que la proporción estimada del aclaramiento completo sostenido de todas las lesiones fue sólo del 27%.

Seguridad

Los datos agrupados de seguridad se muestran a continuación. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron las cutáneas locales como eritema (91%), descamación (82%), costras (46%), hinchazón (39%), erosión/ulceración (12%) y vesiculación/pustulación (8%) en la zona de aplicación. Además, se notificó prurito (9,1%) y dolor (9,9%) en la zona de aplicación del tratamiento. La mayoría de las reacciones cutáneas locales fueron transitorias y de intensidad leve o moderada. Se produjeron reacciones cutáneas locales graves con una incidencia global del 13%. Las reacciones cutáneas locales graves que ocurrieron con una incidencia $> 1\%$ fueron: descamación (9%), eritema (6%) y formación de costras (2%). Ninguna de las reacciones cutáneas locales requirió tratamiento.

Los tumores cutáneos fueron analizados como un evento de especial interés. Durante el periodo de seguimiento hubo una ligera mayor incidencia de tumores cutáneos en el grupo de tirbanibulina (10/358, 2,8%, desarrollando algunos pacientes más de 1 tumor) en comparación con el vehículo (7/349, 2%). Todos excepto uno ocurrieron fuera del área del tratamiento, aunque muchos ocurrieron en la cara, cuello y cuero cabelludo y cerca del área de aplicación. Dado el momento de aparición de dichos tumores, el investigador consideró que eran pre-existentes salvo 1 de ellos en el grupo de tirbanibulina que ocurrió en el campo de tratamiento en el día 74 y se resolvió el día 98 y fue considerado como no relacionado con el tratamiento por el investigador por la historia previa del paciente de tumores cutáneos. En general, la información sobre el potencial desarrollo de tumores cutáneos es limitada. Asimismo, existe una preocupación sobre la ausencia de

datos de seguridad a largo plazo ya que en el momento de la autorización, sólo se disponía de datos de seguimiento de aproximadamente 12 meses, no había estudios de farmacocinética relativos al tiempo de retención del fármaco en la piel y debido al mecanismo de acción de la tirbanibulina (similar al de los alcaloides de la vinca, clase conocida por tener riesgo de cancerogénesis) tal como se expone en el informe de evaluación europeo(19). La compañía que comercializa la tirbanibulina deberá realizar un estudio postautorización de eficacia y seguridad para investigar el riesgo de progresión a cáncer de piel posterior al tratamiento a 3 años como parte del Plan de Gestión de Riesgos del medicamento.

Poblaciones especiales

Tirbanibulina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. De acuerdo con la farmacología clínica y los estudios in vitro, no es necesario ajustar la dosis. Tampoco es necesario ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Valoración del beneficio clínico

En la Tabla 2 del Anexo puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según la variable primaria (aclaramiento total de las lesiones cutáneas) y secundaria (aclaramiento parcial) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para tirbanibulina en conjunto y en función del área a tratar (cara o cuero cabelludo).

DISCUSIÓN

Las últimas guías europeas(4) establecen que, siempre que sea posible, debe realizarse un tratamiento combinado de tratamientos destructivos locales y tratamientos tópicos (útiles para tratar múltiples lesiones de QA y/o el campo de cancerización).

Como se ha comentado en la introducción, se requieren comparaciones directas entre los tratamientos disponibles para determinar cuál es el más eficaz. Además, en la elección del tratamiento deben valorarse distintas variables (tasa de aclaramiento completo a corto y a largo plazo, efectos adversos asociados, resultados estéticos, conveniencia y preferencias del paciente...) de forma individualizada(4). No se dispone tampoco de comparaciones directas entre tirbanibulina y el resto de los tratamientos tópicos disponibles.

Tirbanibulina, aplicada en la cara o el cuero cabelludo durante 5 días consecutivos (KX01-AK-003 y KX01-AK-004), ha demostrado superioridad frente a placebo en cuanto la proporción de pacientes que alcanzaron un aclaramiento completo de las lesiones de QA a los 57 días de tratamiento (49% vs 9%, RAR: 40%, IC95: 34% a 46%; $p < 0.001$)(17). No obstante, tras el aclaramiento completo del campo tratado en el día 57, después de un año, la tasa

de recurrencia de las lesiones basales fue del 47%, la tasa de recurrencia de las lesiones basales o aparición de nuevas lesiones en el campo tratado fue del 73%, con una tasa de aclaramiento sostenido completo (de todas las lesiones) de sólo el 27%. Las tasas de aclaramiento sostenido completo del campo al año para 5-FU, imiquimod, diclofenaco y terapia fotodinámica se encuentran entre el 54 y el 73%(20).

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el objetivo del tratamiento es tanto eliminar la lesión como reducir la progresión y/o aparición de un CEC en el área afecta. La asociación entre tirbanibulina y el desarrollo de cáncer cutáneo no se ha establecido pero constituye un preocupante potencial problema de seguridad tal como se expone en el informe de evaluación europeo (19).

Dado que no se dispone de datos clínicos sobre el tratamiento durante más de 1 ciclo de tratamiento de 5 días consecutivos, si se produce una recidiva o aparecen nuevas lesiones en la zona de tratamiento, deben considerarse otras opciones terapéuticas(17).

En cuanto a la seguridad, en los ensayos clínicos las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones cutáneas locales, la mayoría leves-moderadas y transitorias. No se reportaron efectos adversos sistémicos (como la necrosis, el angioedema o artralgias), que sí se reportan, aunque infrecuentemente, con otros tratamientos comercializados como el fluorouracilo, el diclofenaco o el imiquimod (21). Se desconoce si dichos efectos sistémicos pueden limitar la efectividad de estos tratamientos por la reducción de la adherencia debido al disconfort causado(22).

Finalmente, los tratamientos disponibles actualmente requieren de desplazamientos y uso de recursos hospitalarios (terapia fotodinámica) o de su aplicación durante relativamente largos períodos de tiempo (semanas-meses) (diclofenaco, fluorouracilo e imiquimod) en comparación con la breve duración del ciclo de tratamiento ambulatorio con tirbanibulina (una vez al día durante 5 días). Así, la tirbanibulina tiene un perfil muy favorable de conveniencia. En este sentido, algunos estudios han demostrado que una duración menor del tratamiento está asociada a una mejor adherencia y remisión completa de las lesiones de QA (23,24). Sin embargo, aunque es un aspecto a considerar, no debe ser la base de la selección del tratamiento.

CONCLUSIÓN

La tirbanibulina es un inhibidor de los microtúbulos y disruptor de la señalización de la tirosina-quinasa Src, autorizado para el tratamiento tópico de la QA no hiperqueratósica y no hipertrófica de la cara o del cuero cabelludo en adultos.

La aplicación tópica de tirbanibulina, durante 5 días consecutivos, ha demostrado su superioridad frente a placebo (49% frente a 9%, $p < 0,001$) en cuanto a la

proporción de pacientes que alcanzan un aclaramiento completo de las lesiones de QA a los 57 días de tratamiento. No obstante, después de un año, el porcentaje de pacientes en los que se mantenía aclaramiento completo del campo fue del 27% (un 73% de los pacientes presentó lesiones recurrentes o nuevas). Dada la ausencia de comparaciones directas entre tirbanibulina y el resto de tratamientos tópicos autorizados, no es posible establecer la eficacia relativa.

Respecto a la seguridad, durante el período de seguimiento hubo una ligera mayor incidencia de tumores cutáneos en el grupo de tirbanibulina (2,8%) en comparación con el placebo (2%). Faltan datos sobre el potencial desarrollo de cáncer cutáneo en el área de aplicación y, respecto al resto de tratamientos autorizados, los datos de seguridad a largo plazo son muy limitados.

Por lo tanto y en base a lo expuesto anteriormente, tirbanibulina puede ser una opción de tratamiento en aquellos pacientes con QA múltiples o que requieran tratamiento del campo de cancerización, no candidatos por contraindicación, intolerancia o falta de eficacia a la terapia fotodinámica o al resto de tratamientos tópicos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **KLISYRI**[®] (tirbanibulina mesilato) indicado en el tratamiento tópico de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado 1 de Olsen) de la cara o del cuero cabelludo en pacientes adultos, restringiendo su financiación, para aquellos pacientes con queratosis actínica múltiples o que requieran tratamiento del campo de cancerización, no candidatos por contraindicación, intolerancia o falta de eficacia a la terapia fotodinámica o al resto de tratamientos tópicos.*

REFERENCIAS

1. Ferrándiz C, Plazas MJ, Sabaté M, Palomino R. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 17 de agosto de 2021];107(8):674-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445129/>
2. Alomar A. Actinic keratosis: new concepts and therapeutic approaches for an ancestral condition. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 25 de agosto de 2021];105(9):809-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060321/>
3. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 25 de agosto de 2021];169(3):502-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647091/>
4. Ferrándiz C, Fonseca-Capdevila, E. G-DA, Guillén-Barona, C., Belinchón-Romero, I., Redondo-Bellón P, JC M-G, Senán R. Spanish adaptation of the European guidelines for the evaluation and treatment of actinic keratosis. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2014 [citado 17 de agosto de 2021];105(4):378-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725552/>
5. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2016 [citado 25 de agosto de 2021];30(8):1303-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26955898/>
6. Schmitt J V., Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* [Internet]. mayo de 2012 [citado 25 de agosto de 2021];87(3):425-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22714759/>
7. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. junio de 2018 [citado 17 de agosto de 2021];109(5):416-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571521/>
8. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 25 de agosto de 2021];157 Suppl(SUPPL. 2):21-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18067627/>
9. Carmena-Ramón R, Mateu-Puchades A, Santos-Alarcón S, Lucas-Truyols S. Queratosis actínica: nuevo concepto y actualización terapéutica. *Atención Primaria* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 25 de agosto de 2021];49(8):492-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-queratosis-actinica-nuevo-concepto-actualizacion-S0212656717301440>
10. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep* [Internet]. 30 de junio de 2015 [citado 25 de agosto de 2021];9(2):29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917799/>
11. Cohen JL. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. junio

- de 2010 [citado 25 de agosto de 2021];3(6):39-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20725550/>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ▼Picato (Ingenol Mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso. [Internet]. [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/▼picato-ingenol-mebutato-suspension-de-comercializacion-como-medida-de-precaucion-mientras-finaliza-la-evaluacion-europea-en-curso/>
 13. EMA review of Picato concludes medicine's risks outweigh its benefits | European Medicines Agency [Internet]. [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-picato-concludes-medicines-risks-outweigh-its-benefits>
 14. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W, Group CS. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 12 de diciembre de 2012 [citado 11 de septiembre de 2021];2012(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550994/>
 15. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome «participant complete clearance» in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol [Internet]. agosto de 2013 [citado 11 de septiembre de 2021];169(2):250-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550994/>
 16. Steeb T, Wessely A, Petzold A, Brinker TJ, Schmitz L, Leiter U, et al. Evaluation of Long-term Clearance Rates of Interventions for Actinic Keratosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA dermatology [Internet]. 2021 [citado 11 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347015/>
 17. European Medicines Agency (CHMP). Ficha Técnica de Tirbanibulina (Klisyri®). [citado 17 de agosto de 2021]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/klisyri-epar-product-information_es.pdf
 18. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. N Engl J Med [Internet]. 11 de febrero de 2021 [citado 17 de agosto de 2021];384(6):512-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567191/>
 19. European Medicines Agency (CHMP). Tirbanibulin (Klisyri®). European Public Assessment Report. 20 de mayo de 2021 [citado 11 de septiembre de 2021]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/klisyri-epar-assessment-report_en.pdf
 20. Sinclair R, Baker C, Spelman L, Supranowicz M, MacMahon B. A review of actinic keratosis, skin field cancerisation and the efficacy of topical therapies. Australas J Dermatol [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 23 de diciembre de 2021];62(2):119-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840870/>
 21. Dao DPD, Sahni VN, Sahni DR, Balogh EA, Grada A, Feldman SR. 1% Tirbanibulin Ointment for the Treatment of Actinic Keratoses. Ann Pharmacother [Internet]. 2021 [citado 11 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301153/>
 22. Emmerich VK, Cull D, Kelly KA, Feldman SR. Patient assessment of 5-fluorouracil and imiquimod for the treatment of actinic keratoses: a retrospective study of real-world effectiveness. <https://doi.org/10.1080/0954663420211917758> [Internet]. 2021 [citado 11 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2021.1917758>
 23. Longo I, Serra-Guillén C. Calidad de vida, comportamiento y actitudes hacia la queratosis actínica en España: estudio PIQA. Actas Dermosifiliogr. 1 de mayo de 2018;109(4):331-9.
 24. Grada A, Feldman SR, Bragazzi NL, Damiani G. Patient-reported outcomes of topical therapies in actinic keratosis: A systematic review. Dermatol Ther [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 11 de septiembre de 2021];34(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527673/>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Almudena Ramírez-García. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda).

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo de Patología reumática/dermatológica.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y Acción Psoriasis, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Liga Reumatológica Española, y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES						
Nombre	Diclofenaco 3% en gel de ácido hialurónico al 2,5% (Solaraze®)	Terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico (Ameluz®)	5-FU 0,5 + ácido salicílico 10% (Actikerall®)	5-FU 5% (Tolak®) (no comercializado)	Imiquimod 3,75% (Zyclara®)	Imiquimod 5%
Presentación	30 mg/g gel	78 mg/g gel	5 mg/g +100 mg/g solución cutánea	40 MG/G crema	Sobres con 9,375 mg de imiquimod en 250 mg de crema (3,75 %).	Aldara Sobres con 12,5 mg de imiquimod en 250 mg de crema (5%) Imunocare 50 mg/g crema
Posología	Aplicación tópica en piel (máximo 25 cm ²) 2 veces al día durante 60-90 días.	Se aplica sobre la superficie de la lesión o sobre campos cancerizados enteros de unos 20 cm ² (cara, cuero cabelludo u otras regiones corporales) y posteriormente se administra sesión de terapia fotodinámica.	1 vez al día sobre la zona afectada (hasta 25 cm ²) hasta su desaparición total o durante un máximo de 12 semanas.	1 vez al día en cantidad suficiente para cubrir por completo con una fina capa la superficie de piel actínica afectada de la cara y/o las orejas y/o el cuero cabelludo durante 4 semanas.	1 vez al día, antes de acostarse, sobre la piel de la zona afectada, durante dos ciclos de tratamiento de 2 semanas cada uno, separados por un ciclo de 2 semanas sin tratamiento, o según las instrucciones del médico.	1 vez al día 3 veces a la semana durante 4 semanas.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de la queratosis actínica.	Tratamiento de la QA de gravedad leve a moderada (grados 1 y 2 de Olsen) y del campo de cancerización en adultos.	Tratamiento tópico de la QA hiperqueratósica (grado I/II) ligeramente palpable y/o de un grosor moderado en pacientes adultos inmunocompetentes	Tratamiento tópico de la QA no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado I y II de Olsen) de la cara, las orejas y/o el cuero cabelludo en adultos.	Tratamiento tópico de las QA clínicamente típicas, no hiperqueratósicas, no hipertróficas, visibles o palpables, de todo el rostro o del cuero cabelludo alopecico en adultos inmunocompetentes, cuando otros tratamientos tópicos están contraindicados o son menos apropiados.	QA clínicamente típicas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas de la cara y cuero cabelludo en pacientes adultos inmunocompetentes, cuando el tamaño y el número de lesiones limita la eficacia y/o aceptación de la crioterapia y otras opciones de tratamiento tópico están contraindicadas o son menos apropiadas.
Efectos adversos	Reacciones en la zona de aplicación (incluyendo inflamación, irritación, dolor, parestesias o vesículas, dermatitis de contacto, eccema, exantema escamoso, hipertrofia cutánea, úlcera, conjuntivitis...). La aplicación tópica de grandes cantidades puede dar lugar a efectos sistémicos,	Dolor local durante el tratamiento, eritema, irritación, prurito, edema, costra, descamación, induración, parestesia, vesículas, secreción. Se puede producir fotosensibilidad en la zona de aplicación.	En el lugar de aplicación puede causar eritema, inflamación, irritación (incluyendo quemazón), dolor, prurito, y exfoliación de la piel. Cefalea.	Da lugar a una fuerte reacción inflamatoria con prurito y dolor, aparición de eritema y otros signos inflamatorios de variada intensidad, lo que puede llevar a interrupción del tratamiento. Se han descrito reacciones de fototoxicidad y dermatitis de contacto.	A pesar de que cualitativamente la formulación de 3,75% produce el mismo tipo de efectos adversos que la de 5% (siendo las reacciones en el lugar de aplicación los más comunes), la incidencia de estos es menor (10,6%) que la notificada para pacientes tratados con imiquimod 5%	Las reacciones locales más frecuentes fueron prurito en la zona tratada (14%) y quemazón en la zona tratada (5%). Fueron muy frecuentes el eritema grave (24%) y la formación grave de escamas y costras (20%). Las reacciones inflamatorias locales pueden acompañarse, o incluso precederse, de signos sistémicos similares a los de la gripe y síntomas que



	incluyendo todo tipo de hipersensibilidades (como urticaria o edema angioneurótico)			En pacientes con deficiencia de la enzima DPD puede producirse toxicidad sistémica grave (diarrea, estomatitis, mucositis, mielosupresión o neurotoxicidad).	(33%).	incluyan malestar, fiebre, náuseas, mialgias y rigidez. Dichas reacciones adversas si son intensas o se produce infección local pueden requerir la interrupción del tratamiento.
Utilización de recursos*	Ambulatorio	Requiere uso de recursos hospitalarios, es costosa y requiere personal entrenado.	Ambulatorio	Ambulatorio	Ambulatorio	Ambulatorio
Conveniencia**	Es el tratamiento más largo. Contraindicado en hipersensibilidad conocida al diclofenaco, al alcohol bencílico, al éter monometílico de macrogol 350 y/o al hialuronato sódico, así como al ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (por reacción cruzada).	El resultado cosmético es excelente. Contraindicado en porfiria y fotodermatitis conocidas, y en alérgicos a soja y cacahuete. Obliga a desplazarse. Se debe evitar la exposición solar de la piel tratada 48 horas y evitar uso concomitante de otros medicamentos fototóxicos o fotoalérgicos.	Está contraindicado en insuficiencia renal y su uso concomitante con brivudina y sorivudina por su metabolismo por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).	Los pacientes con deficiencia conocida de DPD deben someterse a un estricto control para detectar signos y síntomas de toxicidad sistémica durante el tratamiento con 5-FU tópico y está contraindicado en insuficiencia renal y uso concomitante con brivudina y sorivudina. Contraindicado en alérgicos a cacahuetes o la soja.	Mantiene la calidad cutánea al final del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan dermatitis graves. Al 3,75% se puede aplicar en zonas más extensas (>25cm ² , como la cara entera o el cuero cabelludo).	Mantiene la calidad cutánea al final del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan dermatitis graves. Al 5 % presenta una menor tasa de recidivas que el 5-FU al 5% y una alta eliminación permanente en el campo tratado a los 12 meses.
Otras características diferenciales	Pueden transcurrir hasta 30 días desde el cese del tratamiento hasta la curación completa de la lesión o las lesiones o hasta producirse el efecto terapéutico óptimo	Al cabo de tres meses se evalúa la respuesta de las lesiones y si es necesario, se puede retratar las lesiones o campos residuales.	La eficacia del retratamiento con Actikerall no se ha medido formalmente en los ensayos clínicos. Tiene una tasa de eliminación inicial alta, pero las recidivas a los 12 meses también son altas. Comporta menos efectos secundarios que 5-FU al 5% y la combinación con ácido salicílico (queratolítico) puede favorecer la penetración del fármaco.	No disponible en España (financiado pendiente de alta)	Aproximadamente 8 semanas después de haber finalizado el tratamiento se evalúa la respuesta y si es necesario, se puede retratar las lesiones o campos residuales. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes y en trasplantados por el riesgo de empeoramiento o la posibilidad de rechazo al órgano o de enfermedad de injerto contra huésped.	Aproximadamente 8 semanas después de haber finalizado el tratamiento se evalúa la respuesta y si es necesario, se puede retratar las lesiones o campos residuales. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes y en trasplantados por el riesgo de empeoramiento o la posibilidad de rechazo al órgano o de enfermedad de injerto contra huésped.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Tasas de aclaramiento completo y parcial en el día 57, población IT (datos agrupados de los estudios KX01-AK-003 y KX01-AK-004)					
Variable evaluada en el estudio	Tirbanibulina 10 mg/g pomada (N=353)	Vehículo (N=349)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Tasa de aclaramiento completo (100%)	174 (49%)	30 (9%)	40% (IC95: 34% a 46%)	$p < 0,0001$	3 (3-3)
Tasa de aclaramiento parcial ($\geq 75\%$)	255 (72%)	63 (18%)	54% (IC95: 48% a 60%)	$p < 0,0001$	2 (2-3)
Resultados por subgrupos					
Tasa de aclaramiento completo en cara	133/238 (56%)	23/239 (10%)	46% (IC95: 39% a 53%)	$p < 0,0001$	3 (2-3)
Tasa de aclaramiento parcial en cara	185/238 (78%)	49/239 (21%)	57% (IC95: 50% a 64%)	$p < 0,0001$	2 (2-2)
Tasa de aclaramiento completo en cuero cabelludo	41/115 (36%)	7/110 (6%)	30% (IC95: 40% a 30%)	$p < 0,0001$	4 (3-5)
Tasa de aclaramiento parcial en cuero cabelludo	70/115 (61%)	14/110 (13%)	48% (IC95: 37% a 59%)	$p < 0,0001$	3 (2-3)