

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – brodalumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5721956	Kyntheum	2 unidades de 1,5ml/ Solução injetável em seringa pré-cheia/ 210 mg/1.5 ml	Leo Pharma A/S

Data de autorização: 30/10/2018

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Kyntheum é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O brodalumab apresenta benefício adicional em relação ao ustecinumab no tratamento de doentes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica sistémica, e em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado, ou está contraindicado, não tendo sido possível avaliar como é que o brodalumab se compara com infliximab, ixecizumab, secucinumab, adalimumab e etanercept.

Na avaliação económica, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, assim como os resultados do impacto orçamental, o medicamento Kyntheum (brodalumab) apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>Brodalumab é um anticorpo monoclonal IgG2 recombinante totalmente humano que se liga com elevada afinidade à IL-17RA humana e bloqueia as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25, resultando numa inibição da inflamação e dos sintomas clínicos associados à psoríase. A IL-17RA é uma proteína expressa na superfície da célula e é um componente necessário dos complexos recetores utilizados por várias citocinas da família IL-17. Foram comunicados aumentos da concentração de citocinas da família IL-17 na psoríase. Os heterodímeros IL-17A, IL-17F e IL-17A/F têm atividades pleiotrópicas, incluindo a indução de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6, GROα e G-CSF de células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos que promovem a inflamação dos tecidos. O bloqueio da IL-17RA inibe as respostas induzidas pela citocina IL-17, resultando na normalização da inflamação cutânea. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Ustecinumab, solução injetável, 45mg/0,5ml, 1 unidade</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Foi analisado o benefício adicional do brodalumab na indicação “<i>para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica</i>”. Os critérios de avaliação definidos pelo Infarmed previam a avaliação do benefício adicional do brodalumab essencialmente em duas sub-populações: nos doentes em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado (sub-população 1), em que a intervenção era brodalumab 210 mg cada 2 semanas, e os comparadores eram o metotrexato, acicretina, e ciclosporina; e nos doentes em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado, ou está contraindicado (sub-população 2), em que a intervenção era brodalumab, e os comparadores eram adalimumab, infliximab, etanercept, ustecinumab, secucinumab, e ixecizumab.</p> <p>Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do brodalumab submetida pela empresa e considerou-se que os estudos relevantes eram AMAGINE-2, AMAGINE-3, e duas meta-análises em rede comparando de forma indireta o brodalumab com os comparadores na fase de indução, e na fase de manutenção de tratamento. Não foi submetida qualquer evidência que suportasse o uso de brodalumab na sub-população 1.</p> <p>Tratamento de indução de doentes adultos, com psoríase em placas</p>

moderada a severa

Nos estudos AMAGINE-2 e AMAGINE-3, numa comparação direta entre brodalumab 210 mg cada 2 semanas e ustecinumab, o brodalumab mostrou superioridade em relação aos *outcomes* resposta clínica (*psoriasis area and severity index*, PASI 75 e PASI 100), avaliados às 12 semanas de tratamento, sem diferenças significativas em relação a eventos adversos nos dois grupos. Uma comparação indireta (meta-análise em rede) entre brodalumab 210 mg cada 2 semanas e ustecinumab deu resultados consistentes com os da comparação direta. Nos estudos AMAGINE-2 e AMAGINE-3, e por *outcome*, o brodalumab mostrou ser superior ao ustecinumab em relação a PASI 100, PASI 75, sPGA 0/1, e rapidez de início de ação, não mostrou diferenças em relação a eventos adversos, eventos adversos graves, e interrupção de tratamento por eventos adversos, e não foi possível comparar em relação a proporção da superfície corporal envolvida, e qualidade de vida.

Na comparação direta entre brodalumab e ustecinumab, não foi apresentada uma análise de síntese incluindo os estudos AMAGINE-2 e AMAGINE-3. Considera-se que este facto dificulta a interpretação dos resultados. Por exemplo, no estudo AMAGINE-2, a taxa de resposta PASI 75 na semana 12, foi de 70% (IC95% 65 a 75) no grupo ustecinumab e de 86 % (IC95% 83 a 89) no grupo brodalumab 210 mg cada 2 semanas ($p=0,08$), uma diferença sem significado estatístico. Adicionalmente, a hierarquização de testes pré-especificada previa a seguinte sequência de comparações com ustecinumab; PASI 100 - brodalumab 210 mg – brodalumab baseado no peso – brodalumab 140 mg – PASI 75 – brodalumab 210 mg – brodalumab baseada no peso. Como a comparação entre brodalumab 140 mg e ustecinumab não teve diferença com significado estatístico ($p=0,49$), já não deveria ter sido testada a comparação brodalumab 210 mg vs ustecinumab em relação ao *outcome* PASI 75. Assim, esta comparação não seguiu os testes hierarquizados previstos no protocolo para reduzir o erro de tipo 1 a 0,05. Pelo contrário, no estudo AMAGINE-3, a taxa de resposta PASI 75 na semana 12, foi de 69% (IC95% 64 a 74) no grupo ustecinumab, e de 85 % (IC95% 82 a 88) no grupo brodalumab 210 mg cada 2 semanas ($p=0,007$), tendo respeitado a hierarquização de testes.

Notou-se que 13% a 35% dos doentes incluídos nos estudos AMAGINE-2 e AMAGINE-3 não tiveram qualquer tratamento sistémico ou fototerapia prévios, e que 71% a 76% dos doentes não tinham feito anteriormente terapêutica biológica.

Este facto dificulta a interpretação dos resultados no contexto do provável posicionamento do fármaco na prática clínica atual (3ª e 4ª linha).

Foi submetida uma revisão sistemática³ que teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) o tratamento na fase de indução com brodalumab em comparação com adalimumab, infliximab, etanercept, ustecinumab, secucinumab e ixecizumab, em doentes com psoríase em placas moderada a grave. Nessa comparação indireta, e na análise base, o brodalumab mostrou comparabilidade em relação a infliximab 5 mg/Kg, a ixecizumab 80 mg cada 2 semanas, e a secucinumab 300 mg, e superior a adalimumab 40 mg cada 2 semanas, ustecinumab 45 mg e 90 mg, e etanercept 50 mg semanal na subpopulação 2, no que diz respeito aos *outcomes* resposta clínica (PASI 100 e PASI 75). Contudo, não existem nesta meta-análise dados comparativos de segurança. Considera-se que essa ausência impede um balanço global comparativo entre os fármacos, e representa uma limitação importante para a interpretação dos resultados.

A empresa fez também uma análise que incluiu um ajustamento para as taxas de resposta dos braços placebo, uma vez que variações nas taxas de resposta nos braços placebo entre estudos podem indicar a existência de fatores (modificadores de efeito) que podem influenciar a resposta ao tratamento, que podem ser uma fonte de viés significativo. A empresa afirma que a *goodness of fit* do modelo foi avaliada com os modelos *fixed-effect* e *random-effects*, com e sem ajustamento para as diferenças entre estudos nas respostas dos braços placebo. A mediana do coeficiente de ajustamento (β) foi estimada ser -0,642 (ICr95 -0,835 a -0,438), sendo estatisticamente significativa diferente de zero, e que, o intervalo credível a 95% do desvio padrão (τ) dos efeitos de tratamento nos braços placebo variou entre 54,2 e 997,3 no modelo ajustado, e entre 36,79 e 4017 no modelo não ajustado. A empresa defende que o estreitamento do intervalo credível a 95% com o modelo ajustado demonstra uma redução da heterogeneidade entre estudos. Contudo, o DIC (*Deviance Information Criterion*) que avalia a *relative goodness of fit* dos modelos foi semelhante nos dois modelos (ajustado e não ajustado), pelo que, na sua avaliação, foi considerada apenas a análise base (não ajustada).

Tratamento de manutenção de doentes adultos, com psoríase em placas moderada a severa

Notou-se que na avaliação primária no tratamento de manutenção, e em relação

aos *outcomes* PASI 100 e PASI 75, o brodalumab 210 mg cada 2 semanas foi superior a secucinumab 300 mg, ustecinumab e etanercept.

Contudo, a meta-análise não reporta dados comparativos de segurança. Considera-se que essa ausência impede um balanço global comparativo entre os fármacos e representa uma limitação importante para a interpretação dos resultados.

Na avaliação secundária, e em relação aos *outcomes* PASI 100 e PASI 75, o brodalumab 210 mg cada 2 semanas foi comparável ixecizumab 80 mg cada 2 semanas e ustecinumab 90 mg, e superior a infliximab 5 mg/Kg, secucinumab 300 mg, adalimumab 40 mg cada 2 semanas, etanercept 50 mg semanal, e ustecinumab 45 mg. Contudo, também nesta análise não existem dados de segurança, impedindo assim um balanço global comparativo entre os fármacos.

Uma vez que na fase de manutenção 14 dos 17 estudos eram de braço único, os braços ativos do final do período de manutenção foram comparados com os braços placebo da fase de indução, assumindo que se os doentes se tivessem mantido sob placebo, manteriam a mesma resposta ao tratamento no final do período de manutenção. Embora este tipo de análise tenha permitido a inclusão de dados de adalimumab, apremilast, infliximab e ixecizumab, assim como de dados adicionais de etanercept, secucinumab e ustecinumab, a confiança nas estimativas de efeito é limitada, por incluir um pressuposto não demonstrado. Assim, considera-se que estes resultados devem ser interpretados com cuidado.

Conclusões:

Concluiu-se que o brodalumab apresenta benefício adicional em relação ao ustecinumab, e que não foi possível avaliar como é que o brodalumab se compara com infliximab 5 mg/Kg, ixecizumab 80 mg cada 2 semanas, e secucinumab 300 mg, adalimumab 40 mg cada 2 semanas, e etanercept 50 mg semanal, em doentes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica sistémica, e em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado, ou está contra-indicado.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Dois estudos de fase 3, randomizados, em dupla ocultação, em doentes com psoríase moderada a grave, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para

receberem brodalumab 210 mg (n= 612), ou ustecinumab mostrou que o brodalumab era superior ao ustecinumab em relação aos outcomes PASI 75 e PASI 100, sem diferenças significativas em termos de eventos adversos;

- Numa revisão sistemática³ que comparou de forma indireta (meta-análise em rede) o tratamento com brodalumab em comparação com adalimumab, infliximab, etanercept, ustecinumab, secucinumab, e ixecizumab, em doentes com psoríase em placas moderada a grave, o brodalumab mostrou que o brodalumab 210 mg cada 2 semanas foi superior a secucinumab 300 mg, ustecinumab, e etanercept, em relação aos outcomes PASI 75 e PASI 100;
- A ausência de dados comparativos de segurança impede um balanço global comparativo entre brodalumab e os outros fármacos, e representa uma limitação importante para a interpretação dos resultados, impedindo a atribuição de valor terapêutico acrescentado ao brodalumab em relação a secucinumab e etanercept. O brodalumab apresenta benefício adicional em relação ao ustecinumab;

Não existe evidência que suporte a utilização de brodalumab na sub-população 1 (doentes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica sistémica, e em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Posologia Média Diária
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada na avaliação Farmacoterapêutica. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Kyntheum é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Kyntheum
2. Lebwohl M et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustecinumab in psoriasis. N England J Med 2015; 373: 1318-1328

-
3. Sawyer L et al. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018 Jan 29:1-12
 4. Sawyer L et al. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Br J Dermatol* 2018. Accepted for publication.