

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Secucinumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5635107	Cosentyx	150 mg/1 ml, Solução injetável em caneta pré-cheia - 2 unidade(s) - 1 ml.	*	*	Novartis Europharm, Ltd.
5635073		150 mg/1 ml, Solução injetável em seringa pré-cheia - 2 unidade(s) - 1 ml.			

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 09/08/2016

Data de autorização de utilização: 15/07/2016

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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

Código ATC: L04AC10 - secukinumab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Psoríase em placas: Cosentyx é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Artrite psoriática: Cosentyx, isoladamente ou em associação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta à terapêutica anterior com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD) tenha sido inadequada.

Espondilite anquilosante: Cosentyx é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em adultos que responderam inadequadamente à terapêutica convencional.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Psoríase em placas: Cosentyx é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Psoríase em placas: tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato, retinoides e fototerapias (restrição indicação)

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

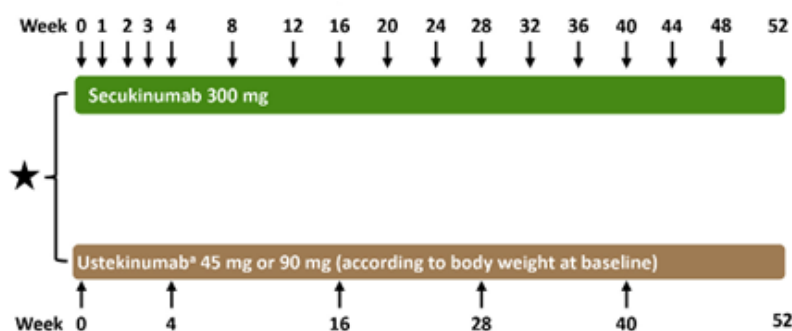
O secucinumab demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora, o ustecinumab no tratamento da psoríase em placas, traduzindo-se em melhores resultados de eficácia medidos pelo índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI - Psoriasis Area Severity Index) e um perfil de segurança comparável. Da avaliação resultou uma restrição de indicação terapêutica, para que não seja administrado em 1.^a linha. Em termos económicos, foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica, tendo o tratamento com secucinumab demonstrado permitir uma redução de custos, face ao comparador.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Secucinumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A). Secucinumab funciona ligando-se à IL-17A e inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos. Como consequência, o secucinumab inibe a libertação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores de danos nos tecidos e reduz as contribuições mediadas por IL-17A para doenças autoimunes e inflamatórias. Níveis clinicamente relevantes de secucinumab atingem a pele e reduzem os marcadores inflamatórios locais. Como consequência direta, o tratamento com secucinumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas. A IL-17A é uma citocina que surge naturalmente e que está envolvida em respostas inflamatórias imunológicas. A IL-17A desempenha um papel fundamental na patogénese da psoríase em placas, artrite psoriática e espondilite anquilosante e tem expressão aumentada na pele com lesões em contraste com pele sem lesões, em doentes com psoríase em placas e no tecido sinovial em doentes com artrite psoriática. A frequência das células produtoras de IL-17 foi também significativamente superior na medula óssea subcondral das articulações de doentes com espondilite anquilosante. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Ustecinumab. Foram identificados como possíveis comparadores os seguintes medicamentos biológicos com indicação terapêutica na psoríase em placas: ustecinumab,

adalimumab, etanercept e infliximab. Destes possíveis comparadores, eliminou-se o infliximab considerando a via de administração (via intravenosa) ser diferente da do medicamento em avaliação (via subcutânea). Também o etanercept foi eliminado por existirem estudos comparativos que demonstram eficácia inferior face a ustecinumab e adalimumab. Selecionou-se o ustecinumab porque existe um estudo clínico comparativo direto entre o secucinumab e o ustecinumab (ensaio clínico CLEAR), o qual concluiu pela superioridade em termos de eficácia do secucinumab. O perfil de segurança é semelhante entre estes dois biológicos.

Foram consideradas as diferentes posologias (doses de carga e doses de manutenção) previstas para cada medicamento:



**Valor
terapêutico
acrescentado
(VTA)**

A eficácia e segurança do secucinumab, a 150 ou 300 mg, foram avaliadas em quatro estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo ou etanercept [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE], em doentes com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica. Adicionalmente, um estudo avaliou um regime de tratamento crónico *versus* um “tratamento conforme necessário” [SCULPTURE]. Dos 2.403 doentes que foram incluídos nos estudos clínicos controlados por placebo, 79% eram doentes não sujeitos a terapêutica biológica, 45% tinham tido falência a tratamento não-biológico e 8% para tratamento biológico (6% eram falências a medicamento anti-TNF e 2% tinham falência para outros tratamentos biológicos).

Face ao comparador escolhido (ustecinumab), o secucinumab demonstrou VTA em estudo comparativo direto, com melhorias estatisticamente significativas no valor do

índice de gravidade e extensão da psoríase PASI (Psoriasis Area Severity Index) e um perfil de segurança comparável. A análise deste índice traduz a percentagem de doentes com redução significativa da extensão e gravidade da inflamação cutânea após início do tratamento.

Respondedores PASI 50: Melhoria (redução) $\geq 50\%$ no índice PASI

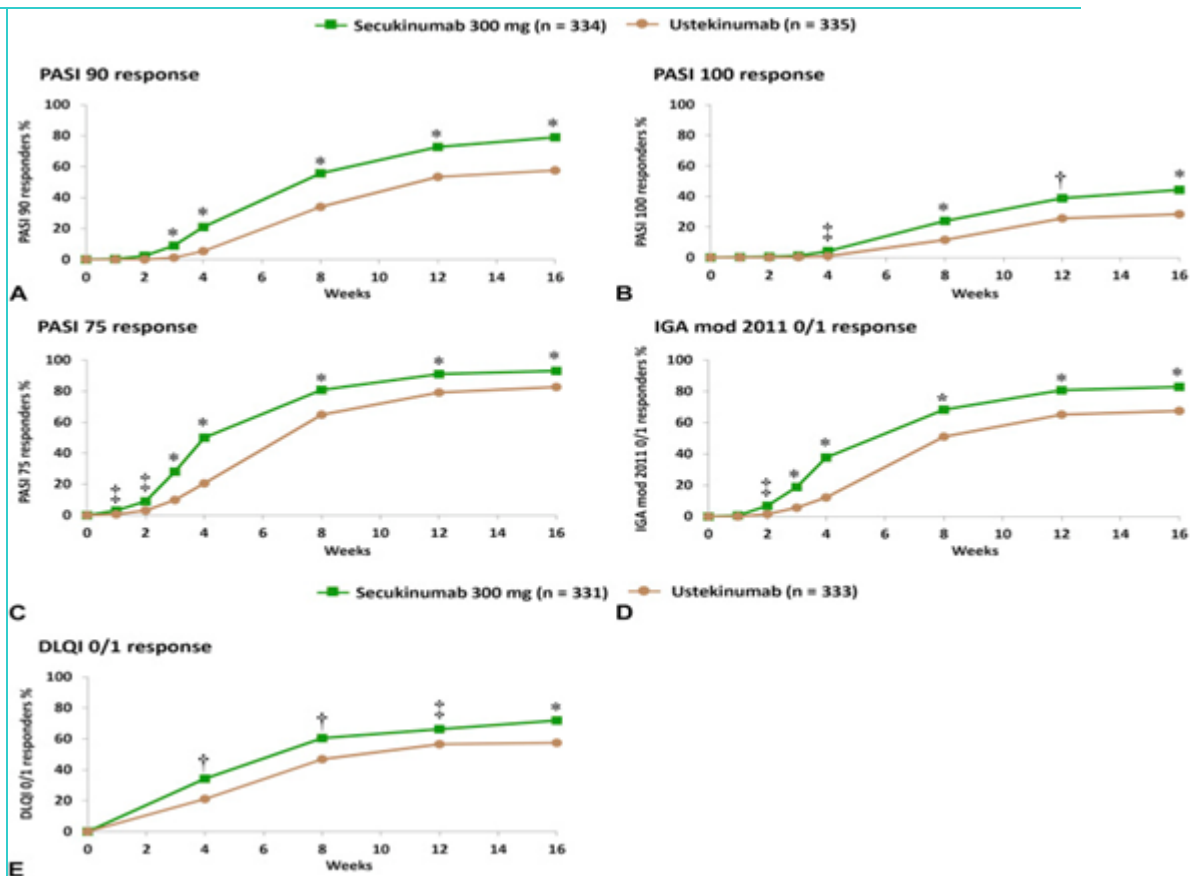
Respondedores PASI 75: Melhoria (redução) $\geq 75\%$ no índice PASI

Respondedores PASI 90: Melhoria (redução) $\geq 90\%$ no índice PASI

Respondedores PASI 100: resolução completa dos sintomas de psoríase (corresponde a um PASI absoluto = 0)

Para o secucinumab (300 mg) verificou-se uma percentagem de 81,6% para PASI 75, às 12 semanas (RCM: estudo FEATURE). Para o ustecinumab (45 mg), a percentagem de PASI 75 também às 12 semanas foi de 67% (RCM: estudo PHOENIX I).

Para estes medicamentos existe um estudo de comparação direta (estudo CLEAR), onde o Cosentyx (300 mg) demonstrou melhorias estatisticamente significativas no valor de PASI 100, PASI 90, PASI 75, PASI 50 e IGA 0/1 à semana 16; Às 12 semanas, o PASI 75 (%) foi de 79,1% para o ustecinumab (365 em 335 doentes) e de 91% para o secucinumab (304 em 334 doentes). Verifica-se pois eficácia superior de secucinumab face ao ustecinumab quando comparados os *endpoints*.



Fonte: Thaçi et al., Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J AM ACAD DERMATOL (publicado).

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina IL-12 e IL-23. Assim, o ustecinumab inibe a bioatividade da IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor expresso na superfície das células imunitárias. Ou seja, tem um mecanismo de ação diferente do fármaco em avaliação.

A eficácia do ustecinumab está expressa na tabela seguinte:

	Semana 12 2 doses (Semana 0 e Semana 4)			Semana 28 3 doses (Semana 0, Semana 4 e Semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Estudo da Psoríase 1					
Número de doentes aleatorizados	255	255	256	250	243
N.º de respostas PASI 50 (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
N.º de PGA ^b (%) mínima ou ausente	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Número de doentes ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
N.º de respostas PASI 75 (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de doentes > 100 kg	89	87	92	86	90
N.º de respostas PASI 75 (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Estudo da Psoríase 2					
Número de doentes aleatorizados	410	409	411	397	400
N.º de respostas PASI 50 (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
N.º de PGA ^b (%) mínima ou ausente	18(4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Número de doentes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
N.º de respostas PASI 75 (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Número de doentes > 100 kg	120	112	121	110	119
N.º de respostas PASI 75 (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com o placebo (PBO).

^b PGA = Avaliação global efetuada pelo médico

Tabela 1 : Resumo da resposta clínica no estudo Psoríase 1 (PHOENIX 1) e no estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2).

Relativamente ao medicamento em avaliação:

		Semana 12		Semana 16		Semana 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Estudo 1							
Número de doentes	246	244	245	244	245	244	245
Número de respostas	22	203	222	212	224	187	207
PASI 50 (%)	(8,9%)	(83,5%)	(90,6%)	(87,2%)	(91,4%)	(77%)	(84,5%)
Número de respostas	11	174	200	188	211	146	182
PASI 75 (%)	(4,5%)	(71,6%)**	(81,6%)**	(77,4%)	(86,1%)	(60,1%)	(74,3%)
Número de respostas	3 (1,2%)	95	145	130	171	88	147
PASI 90 (%)		(39,1%)**	(59,2%)**	(53,5%)	(69,8%)	(36,2%)	(60,0%)
Número de respostas	2 (0,8%)	31	70	51	102	49	96
PASI 100 (%)		(12,8%)	(28,6%)	(21,0%)	(41,6%)	(20,2%)	(39,2%)
Número de respostas	6	125	160	142	180	101	148
IGA mod 2011 "pele limpa" ou "quase limpa" (%)	(2,40%)	(51,2%)**	(65,3%)**	(58,2%)	(73,5%)	(41,4%)	(60,4%)
Estudo 3							
Número de doentes	59	59	58	-	-	-	-
Número de respostas	3 (5,1%)	51	51	-	-	-	-
PASI 50 (%)		(86,4%)	(87,9%)	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	41	44	-	-	-	-
PASI 75 (%)		(69,5%)**	(75,9%)**	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	27	35	-	-	-	-
PASI 90 (%)		(45,8%)	(60,3%)	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	5	25	-	-	-	-
PASI 100 (%)		(8,5%)	(43,1%)	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	31	40	-	-	-	-
IGA mod 2011 "pele limpa" ou "quase limpa" (%)		(52,5%)**	(69,0%)**	-	-	-	-
Estudo 4							
Número de doentes	61	60	60	-	-	-	-
Número de respostas	5 (8,2%)	48	58	-	-	-	-
PASI 50 (%)		(80,0%)	(96,7%)	-	-	-	-
Número de respostas	2 (3,3%)	43	52	-	-	-	-
PASI 75 (%)		(71,7%)**	(86,7%)**	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	24	33	-	-	-	-
PASI 90 (%)		(40,0%)	(55,0%)	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	10	16	-	-	-	-
PASI 100 (%)		(16,7%)	(26,7%)	-	-	-	-
Número de respostas	0 (0,0%)	32	44	-	-	-	-
IGA mod 2011 "pele limpa" ou "quase limpa" (%)		(53,3%)**	(73,3%)**	-	-	-	-

* O IGA mod 2011 é um índice com uma escala de 5 categorias considerando "0 = sem lesões cutâneas (pele limpa)", "1 = quase sem lesões cutâneas (pele quase limpa)", "2 = lesões cutâneas ligeiras", "3 = lesões cutâneas moderadas" ou "4 = lesões cutâneas graves", que indica a avaliação global do médico da gravidade da psoríase tendo em conta o endurecimento, eritema e descamação. O resultado do tratamento com obtenção de "pele limpa" ou "quase limpa" consistiu na ausência de sinais de psoríase ou pele ligeiramente rosada, sem espessamento e sem descamação ou descamação mínima. ** valor p *versus* placebo e ajustamento para multivariáveis: p<0.0001.

Tabela 2: Resumo da resposta clínica de PASI 50/75/90/100 & IGA mod 2011 "pele limpa" ou "quase limpa" nos Estudos 1, 3 e 4 na Psoríase (ERASURE, FEATURE, JUNCTURE).

Restrição da indicação terapêutica:

Uma vez que todos os medicamentos biológicos apresentam restrição na indicação terapêutica para que sejam administrados apenas em “doentes adultos que não apresentaram resposta ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA”, foi considerado que a mesma restrição de indicação terapêutica deveria ser aplicada ao medicamento em avaliação.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo médio de tratamento anual.
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. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Cosentyx é inferior ao custo da terapêutica comparadora.

4. OBSERVAÇÕES

Foi publicada a Portaria N.º 198/2016, a 20 de julho de 2016, que altera o anexo I da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, de forma a incluir a DCI secucinumab no tratamento da psoríase em placas.

5. 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medline
2. NICE
3. RCM e EPAR
4. Thaçi et al., Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J AM ACAD DERMATOL – in press. Torres T, Filipe P e Selores M, Impacto dos biossimilares no tratamento da psoríase, Acta Med Port, 2013; 26(6): 646-648.