

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
5635073		2 seringas pré-cheias de 1 ml/Solução injetável em seringa pré- cheia na dosagem de 150 mg/1 ml			
5635107	Cosentyx	2 canetas pré-cheias de 1 ml/Solução injetável em caneta pré- cheia na dosagem de 150 mg/1 ml	*	*	Novartis Europharm, Ltd.
5670872		1 seringa pré-cheia de 1 ml/Solução injetável em seringa pré-cheia na dosagem de 150 mg/1 ml			
5670906		1 caneta pré-cheia de 1 ml/Solução injetável em caneta pré-cheia na dosagem de 150 mg/1 ml			

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

Data do relatório: 20-12-2017

Data de autorização de utilização: 07-09-2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) 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:

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.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Indicação para a qual foi solicitada avaliação.

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, existe indicação de comparabilidade entre o secucinumab e os outros agentes biológicos, no tratamento de doentes adultos com artrite psoriática em que os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença não são eficazes, não são tolerados ou estão contraindicados.

O tratamento com o medicamento Cosentyx apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O secucinumab pertence ao grupo farmacoterapêutico dos imunomoduladores (código ATC: L04AC10). Secucinumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a citocina pró-inflamatória interleucina 17^a (IL-17^a). Secucinumab funciona ligando-se à IL-17A e inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de célula, incluindo queratinócitos. Como consequência, 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. 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. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
------------------------------------	---

Comparador selecionado	Etanercept 50 mg solução injetável. Selecionou-se o etanercept como alternativa terapêutica comparadora, por apresentar uma ampla experiência de utilização, nos hospitais do SNS, na indicação em avaliação.
Valor terapêutico acrescentado	Equivalência terapêutica Foi avaliada a eficácia e a segurança do secucinumab em 1.003 doentes, em dois estudos de Fase III aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes com artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar de terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). Os estudos pivotais F2306 e F2312 (<i>FUTURE 1</i> e <i>FUTURE 2</i>) diferiram quanto à escolha da via de administração, nomeadamente a via intravenosa vs. via subcutânea, respetivamente. Apenas o ensaio clínico <i>FUTURE 2</i> foi considerado na avaliação atendendo à via de administração utilizada. A dose de manutenção com secucinumab 75 ou 150 mg subcutâneo, a cada 4 semanas (q4w), foi idêntica nos dois estudos, mas foi adicionado um braço adicional de 300 mg no estudo F2312. A variável de eficácia primária foi a resposta ACR20 à semana 24. As variáveis de eficácia secundárias foram o PASI 75, PASI 90, DAS28-PCR, SF-36 PCS, HAQ-DI, ACR50, dactilite e entesite à semana 24. Os resultados contra placebo na dosagem proposta (150mg) e para a medida de eficácia primária (ACR 20%) às 24 semanas foram: 15.3% vs 51,0%. Adicionalmente, analisou-se uma revisão sistemática de diferentes regimes para tratamento da artrite psoriática que incluiu comparações indiretas através de uma meta-análise em rede (Bayesiana). A rede principal desta análise incluiu 20 estudos e 6.021 doentes. A análise principal incluiu uma população com tratamento prévio com biológicos e uma população sem tratamento prévio com biológicos. Os fármacos comparados foram: secucinumab (SEC), etanercept (ETN), infliximab (INF), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), ustecinumab, apremilast (APR) e certolizumab (CZP). O objetivo do estudo foi estimar a eficácia relativa do secucinumab em relação ao

etanercept (ETN), infliximab (INF), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), ustecinumab, apremilast (APR) e certolizumab (CZP) no tratamento da artrite psoriática em doentes adultos em que os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença não são eficazes, não são tolerados ou estão contra-indicados.

Foram avaliados os seguintes outcomes de interesse: *American College of Rheumatology (ACR) scores*, *Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)* e *Psoriasis Area Severity Index (PASI)*.

As análises utilizaram o modelo *random-effects*. Foram identificados 20 estudos randomizados com 6.021 doentes adultos com artrite psoriática ativa. Estes estudos incluíam 56 braços de tratamento e formavam uma rede do tipo estrela. A maior parte dos tratamentos foram comparados com placebo ou com outras dosagens do mesmo tratamento. Apenas dois estudos incluíam uma comparação entre diferentes agentes ativos (secucinumab com etanercept e com ustecinumab). A evidência de doentes não previamente tratados com biológicos incluiu 12 estudos e 3.339 doentes. A evidência de doentes previamente tratados com biológicos incluiu 4 estudos e 480 doentes. Os dados de tratamentos com 12 e 16 semanas de duração foram combinados. Na população sem tratamento prévio com biológicos, os tratamentos ativos foram superiores a placebo. Em geral, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o secucinumab e os outros tratamentos ativos (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) nesta população. Resultados idênticos foram observados na população com tratamento prévio com biológicos.

Os resultados desta análise devem ser considerados com cuidado, não só por a maior parte das comparações incluírem apenas um estudo, como também porque os métodos utilizados para gerir os dados em falta variaram nos diferentes estudos *Last Observation Carried Forward (LOCF)*, *Non Responder Imputation (NRI)* e *Mixed-Model Repeated-Measures (MMRM)*, sendo que o método LOCF pode enviesar os resultados a favor da intervenção. Acresce que as comparações diretas são muito escassas.

Na avaliação realizada existe indicação de comparabilidade entre o secucinumab e os outros agentes biológicos, tanto em doentes não previamente tratados com biológicos como em doentes previamente tratados, no tratamento de doentes adultos com artrite psoriática em que os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença não são eficazes, não são tolerados ou estão contraindicados.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo médio de tratamento anual. <u>Posologia:</u> • Secucinumab: 150 mg por injeção subcutânea, nas semanas 0,1, 2 e 3, seguida de dose mensal de manutenção iniciada na semana 4. • Etanercept: 50 mg administrados uma vez por semana, por via subcutânea. <u>Duração da terapêutica:</u> 6 meses
Tipo de análise	Análise de Minimização de Custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento selecionada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Cosentyx é inferior ao custo da terapêutica comparadora.

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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Iain B McInnes et al., Lancet 2015; 386: 1137–46.
2. Resumo das características do medicamento Cosentyx
3. Comprehensive Treatment of Dactylitis in Psoriatic Arthritis, Shawn Rose et al, The Journal of Rheumatology Volume 41, no. 11
4. Systematic Review of Treatment Effectiveness and Outcome Measures for Enthesitis in Psoriatic Arthritis, Ana-Maria Orbai et al., The Journal of Rheumatology Volume 41, no. 11
5. Secukinumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness Results Versus Etanercept up to 24 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison, P Nash et al., poster.
6. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study, Karen Minde Fagerli et al., Ann Rheum Dis 2013; 72:1840–1844. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203018
7. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies, Sarah Elyoussfi et. al., Rheumatol Int (2016) 36:603–612.

-
8. R. Landewé, A. vanTubergen, Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis, Curr Rheumatol Rep. 2015; 17(7): 47;
 9. Network meta-analysis of secucinumab and competing biologics for psoriatic arthritis Report_NO010615_version7.