

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

DCI – Ixecizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5680319	Taltz	1 seringa pré-cheia, 1 ml Solução injetável em seringa pré-cheia/ 80 mg/ml	Eli Lilly Nederland, B.V.
5680301		1 caneta pré-cheia, 1 ml Solução injetável em caneta pré-cheia/ 80 mg/ml	

Data de autorização de utilização: 09/08/2017

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: Taltz 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 foi solicitada avaliação - Todas as indicações constantes do RCM (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica, em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia não é suficientemente 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 ixecizumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave foi sugestivo de equivalência terapêutica face ao comparador secucinumab.

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

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O ixecizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com elevada afinidade <3 pM e especificidade à interleucina 17 ^a (IL-17 ^a e IL-17 ^a /F). As concentrações
-----------------------------	--

	elevadas de IL-17A têm estado implicadas na patogénese da psoríase ao promoverem a proliferação e ativação de queratinócitos. A neutralização da IL-17^a pelo ixecizumab inibe estas ações. O ixecizumab não se liga aos ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F. Ensaio de ligação <i>in vitro</i> confirmaram que o ixecizumab não se liga aos recetores humanos Fcγ I, IIa e IIIa nem ao componente C1q do complemento. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Secucinumab na dose de 300mg, administrado por injeção subcutânea, com dose inicial nas Semanas 0, 1, 2 e 3, seguida de uma dose de manutenção mensal iniciada na Semana 4, ou seja, 4 doses no período de indução + 12 no período manutenção. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg. Trata-se de um medicamento da mesma classe e mecanismo de ação semelhante à do medicamento em avaliação.
Valor terapêutico acrescentado	Equivalência terapêutica. Foi avaliada a evidência clínica da eficácia e segurança do medicamento ixecizumab no tratamento de doentes com psoríase em placas, moderada a grave, em adultos em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia é apropriada (indicação 1), e em doentes com psoríase em placas, moderada a grave, em adultos em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia não é suficientemente eficaz, não é tolerado ou está contraindicado (indicação 2). As atuais forma de tratamento da psoríase que incluem tratamento tópico, fototerapia e terapêutica sistémica (agentes convencionais e agentes biológicos). Os tratamentos tópicos são claramente insuficientes na terapêutica prolongada de muitos doentes com psoríase moderada a grave, devido à dificuldade de aplicação, aos maus resultados cosméticos, à insuficiente resposta e à extensão das lesões. A fototerapia com radiação UVA e psoraleno (PUVA) ou com radiação ultravioleta B (<i>narrow band</i>) pode ser utilizada nos casos de doença mais extensa ou quando as terapêuticas tópicas são ineficazes ou insuficientes. A terapêutica sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina, acicretina e apremilast) é usada em doentes com psoríase moderada a grave. Quando a terapêutica sistémica não biológica não é suficientemente eficaz, não é tolerada ou está contraindicada, é recomendado o uso de agentes biológicos (antagonistas do TNF [adalimumab,

etanercept e infliximab], antagonistas da IL-12/IL-23 [ustecinumab] e antagonistas da IL-17 [secucinumab]).

Os estudos UNCOVER incluíram doentes com um score de PASI igual ou superior a 12, não sendo claro se este critério corresponde, consensualmente, a um quadro de psoríase moderada a grave.

Os resultados dos estudos UNCOVER-1, UNCOVER-2, e UNCOVER-3 demonstraram a superioridade do ixecizumab em relação ao placebo para atingir os *outcomes* “redução do PASI em pelo menos 75%” e “sPGA (*score static physician global assessment*) (0/1)”, avaliados às 12 semanas de tratamento. Os Resultados dos estudos UNCOVER-2 e UNCOVER-3 também demonstraram a superioridade do ixecizumab em relação ao etanercept em relação aos mesmos *outcomes*. Os estudos UNCOVER-2 e UNCOVER-3 também demonstraram a superioridade do ixecizumab em relação ao placebo e em relação ao etanercept no que diz respeito à qualidade de vida avaliada pelo DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

No que diz respeito à indicação 2 (doentes com psoríase em placas, moderada a grave, em adultos em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia não é suficientemente eficaz, não é tolerado ou está contraindicado), realizou-se uma avaliação da meta-análise, em rede comparando ixecizumab (160 mg seguidos de 80 mg cada duas semanas, durante 12 semanas) com secucinumab 300 mg, ustecinumab 45 mg e 90 mg, adalimumab 80 mg seguidos de 40 mg cada duas semanas, etanercept 25 mg duas vezes por semana e 50 mg uma vez por semana, e infliximab 5 mg/Kg. A análise utilizou o modelo *random-effects* e técnicas Bayesianas.

Tendo em conta o diagrama apresentado com a rede completa, verificou-se que a única comparação direta entre fármacos diretos é a comparação secucinumab vs ustecinumab, sendo todas as outras comparações indiretas através de placebo. Contudo, os estudos UNCOVER-2 e UNCOVER-3 incluem comparações diretas com etanercept. Adicionalmente, a metanálise em rede submetida pelo Titular de AIM não discriminou para cada comparação os resultados da comparação direta, da comparação indireta, e da meta-análise em rede, impedindo assim a avaliação da qualidade da evidência de cada uma destas comparações.

Os dados da meta-análise em rede indicam que, em relação ao *outcome* PASI75, o ixecizumab é comparável ao infliximab e ao etanercept, e superior ao ustecinumab, adalimumabe secucinumab. O *odds ratio* da comparação entre o ixecizumab e o etanercept apresenta um intervalo credível a 95% muito largo, pelo que os resultados desta comparação sofrem de imprecisão. Os dados da meta-análise em

rede indicam que, em relação ao *outcome* PASI90, o ixecizumab é comparável ao secucinumab e ao infliximab, e superior ao ustecinumab, adalimumab, e etanercept. Ou seja, nas comparações indiretas, o ixecizumab não mostrou ser consistentemente superior ao etanercept, ao contrário das comparações diretas (estudos UNCOVER-2 e UNCOVER-3). Esta incoerência, associada a um intervalo credível a 95% muito largo, aumenta a incerteza sobre os resultados desta comparação obtidos com a meta-análise em rede. Em relação ao *outcome* PASI, existe indicação de que o ixecizumab é superior ao ustecinumab e adalimumab, parece ser comparável ao infliximab, e não mostrou ser consistentemente superior ao secucinumab.

No que diz respeito à indicação 1 (doentes com psoríase em placas, moderada a grave, em adultos em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia é apropriada) o ixecizumab pareceu superior à ciclosporina e ao metotrexato em relação ao *outcome* PASI50/75/90/100, mas esta conclusão é baseada em dados muito limitados, estando associada a elevado grau de incerteza, pelo que estes resultados devem ser interpretados com cuidado.

Em termos de eventos adversos, o ixecizumab apresentou um perfil de segurança aceitável, que pareceu ser semelhante ao dos outros agentes biológicos.

Comparando a evidência do ixecizumab com os agentes sistémicos não biológicos, em doentes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia é apropriada, é muito limitada, não permitindo avaliar estas comparações.

Existe assim indicação de que o ixecizumab é comparável ao infliximab e ao secucinumab, e é superior ao ustecinumab, adalimumab e etanercept no tratamento de doentes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico ou a fototerapia não é suficientemente eficaz, não é tolerado ou está contraindicado.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Os dados da meta-análise em rede indicam que em relação ao *outcome* PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), o ixecizumab é superior ao ustecinumab e adalimumab, parece ser comparável ao infliximab, e não mostrou ser consistentemente superior ao secucinumab.
- O ixecizumab apresentou um perfil de segurança aceitável, que pareceu ser semelhante ao dos outros agentes biológicos.

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, concluiu-se que o custo da terapêutica com o medicamento Taltz 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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Taltz (ixecizumab)
2. Griffiths CEM et al. Comparison of ixecizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet 2015;386:541-551
3. Gordon KB et al. Phase 3 trials of ixecizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med 2016;375:345-356
4. Hartz S et al. Network meta-analysis to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis treatments: consolidated report of the original and NMA update. Adelphi Values network partner. 18 July 2016. Version 8.0
5. Puhan MA et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ 2014;349:g5630