

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

DCI – ustecinumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5279062	Stelara	Solução injetável, 45 mg/0.5 mL	*	*	Janssen-Cilag International N.V.

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

**Data do relatório:** 17/11/2017

**Data de autorização de utilização:** 30/06/2017

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) 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:** L04AC05 ustekinumab

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

### Psoríase em placas

STELARA é indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A).

### Psoríase em placas pediátrica

STELARA é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que são inadequadamente controlados por, ou são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas ou fototerapias.

### Artrite psoriática (AP)

STELARA, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada.

### Doença de Crohn

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF  $\alpha$  ou têm contra-indicações médicas para essas terapêuticas.

---

### Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:

#### Artrite psoriática (AP)

STELARA, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada.

### Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:

#### Artrite psoriática (AP)

STELARA, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada.

---

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

---

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O Stelara (ustecinumab) demonstrou equivalência terapêutica face à alternativa comparadora, o Simponi (golimumab), sendo a sua comparticipação ao abrigo da alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual: “Novo medicamento que não constitua inovação terapêutica significativa, se apresentar vantagens económicas relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas comprovadas através da documentação entregue.”.

Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face ao golimumab, o comparador final selecionado.

---

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

### Propriedades farmacológicas

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12Rβ1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células com recetores da IL-12 e/ou da IL-23. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antigénios, tais como macrófagos e células dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitárias; a IL-12 estimula as células *natural killer* (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), a IL-23 induz a via T *helper* 17 (Th17). No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática e a doença de Crohn.

	<p>Através da ligação à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, o ustecinumab pode exercer o seu efeito clínico sobre a psoríase, a artrite psoriática e a doença de Crohn pela interrupção das vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais, para a patologia destas doenças.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>Golimumab e adalimumab.</p> <p>Na avaliação farmacoterapêutica foram selecionados dois possíveis comparadores: o golimumab e o adalimumab, relativamente aos quais foram consideradas equivalências terapêuticas com o medicamento em avaliação.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p><b>Equivalência terapêutica.</b></p> <p>A segurança e eficácia do ustecinumab foram avaliadas em 927 doentes, em dois estudos aleatorizados (PSUMMIT I e PSUMMIT II), em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com artrite psoriática (AP), apesar da terapêutica prévia com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e da terapêutica com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram incluídos doentes com diversos tipos ou subtipos da artrite psoriática. No início dos estudos, mais de 70% e 40% dos doentes apresentaram entesites e dactilites, respetivamente. Os doentes foram aleatorizados para receber tratamento com ustecinumab 45 mg, 90 mg, ou placebo por via subcutânea nas semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. Aproximadamente 50% dos doentes continuaram com doses estáveis de MTX (<math>\leq 25</math> mg / semana).</p> <p>No estudo PSUMMIT I e no estudo PSUMMIT II, 80% e 86% dos doentes, respetivamente, tinham sido previamente tratados com DMARDs. No ensaio PSUMMIT I não foi permitido o tratamento prévio com agentes anti-TNF<math>\alpha</math>. No ensaio PSUMMIT II, 58% dos doentes foram previamente tratados com um agente anti-TNF<math>\alpha</math>, dos quais mais de 70% descontinuaram o tratamento anti-TNF<math>\alpha</math> pela ausência de eficácia ou intolerância, em qualquer momento.</p>

Tabela 4 Número de doentes que alcançaram resposta clínica nos Estudos 1 da Artrite psoriática (PSUMMIT I) e no Estudo 2 (PSUMMIT II, na Semana 24

	Estudo 1 da Artrite psoriática			Estudo 2 da Artrite psoriática		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Nº de doentes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Resposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
Resposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
Resposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
Nº de doentes com BSA ≥ 3% <sup>d</sup>	146	145	149	80	80	81
Resposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
Resposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Respostas combinadas PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
Nº de doentes com ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Resposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Nº de doentes com BSA ≥ 3% <sup>d</sup>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 response, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nº de doentes com > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Resposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Nº de doentes com BSA ≥ 3% <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
Resposta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>Custo médio de tratamento anual.</p> <p><u>Ustecinumab</u>: Administração de uma dose inicial de 45 mg por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida a cada 12 semanas.</p> <p><u>Golimumab</u>: Administrar 50 mg uma vez por mês.</p> <p><u>Duração</u>: 2 anos</p>
Tipo de análise	Análise de Minimização de Custos
Vantagem económica	<p>Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica de ustecinumab face às alternativas comparadoras (golimumab e adalimumab). Da análise efetuada, selecionou-se o comparador final, o golimumab, por ter um custo médio de tratamento inferior.</p> <p>O custo médio de tratamento com ustecinumab demonstrou ser inferior ao custo médio de tratamento com golimumab, conforme legislação em vigor.</p>

---

#### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

---

O acesso a este medicamento nesta indicação será apenas no mercado hospitalar, pelo que o Stelara 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 – Stelara
2. Stelara - EPAR