

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

DCI – Ixecizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5680319	Taltz	Seringa pré-cheia - 1 unidade(s) - 1 ml, Solução injetável em seringa pré-cheia, 80 mg/mL	*	*	Eli Lilly Nederland, B.V.
5680301		Caneta pré-cheia - 1 unidade(s) - 1 ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, 80 mg/mL			

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

**Data do relatório:** 24/11/2017

**Data de autorização de utilização:** 09/08/2017

**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:** L04AC Interleukin inhibitors

**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** - Todas as indicações constantes do RCM (vide secção anterior).

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

### 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 FARMACOTERAPÉUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>O ixecizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com elevada afinidade &lt;3 pM e especificidade à interleucina 17<sup>a</sup> (IL-17<sup>a</sup> e IL-17<sup>a</sup>/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<sup>a</sup> pelo ixecizumab inibe estas ações. O ixecizumab não se liga aos ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F.</p> <p>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.</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>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.</p> <p>Trata-se de um medicamento da mesma classe e mecanismo de ação semelhante à do medicamento em avaliação.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>Equivalência terapêutica.</p> <p>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).</p> <p>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</p>

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, adalimumab e 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

<b>Termos de comparação</b>	Custo Médio de Tratamento Anual
<b>Tipo de análise</b>	Análise de minimização de custos
<b>Vantagem económica</b>	<p>Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.</p> <p>Da análise efetuada, concluiu-se que o custo da terapêutica com o medicamento Taltz é inferior ao custo da terapêutica alternativa.</p>

### 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