

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Ustecinumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5167978	Stelara	1 frasco de 0,5 ml de solução injectável doseada a 45 mg	Janssen-Cilag International N.V	€ 4481,64
5279062		1 seringa pré-cheia de 0,5 ml de solução injectável doseada a 45 mg		

Escalão de comparticipação: Regime Geral – NA

Regime Especial – 100 % (Despacho nº 20510/2008, de 24/07 - PSORÍASE EM PLACAS)

Data de Comparticipação: 03/12/2010

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

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: 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 sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA) (ver secção 5.1).

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Imunomoduladores

Código ATC: L04AC05

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um novo medicamento que não constitui inovação terapêutica significativa nem possui composição qualitativa idêntica à de outros já comparticipados, mas apresenta vantagem económica relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizado nas mesmas finalidades terapêuticas

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se liga com grande afinidade e especificidade à subunidade da proteína p40 das citocinas
------------------------------------	--

	humanas IL-12 e IL-23. O ustecinumab inibe a actividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que estas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12Rβ1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se consegue ligar à IL-12 ou à IL-23 quando estas se encontram pré-ligadas aos receptores IL-12Rβ1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células que expressam o receptor. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas segregadas por células activadas por antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas. As IL-12 e IL-23 participam na função imunitária contribuindo para a activação das células natural killer (NK) e para a diferenciação e activação das células T CD4+. 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. O ustecinumab previne as contribuições da IL-12 e IL-23 para a activação de células imunitárias, tais como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas. Assim, acredita-se que o ustecinumab interrompe a sinalização e as cascatas de citocinas que desempenham um papel relevante na patologia da psoríase. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro. As administrações de ustecinumab são às semanas 0, 4 e depois de 12 em 12 semanas, determinando-se a eficácia e a segurança, pelo que a apresentação em frasco único é adequada.
Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. É um novo fármaco para uma indicação clínica que já possui diversos medicamentos biológicos comparticipados (eg, atanercept, adalimumab). A eficácia e segurança em relação a estes fármacos não diferem de modo a que o ustecinumab possa ser considerado um valor terapêutico que preencha uma lacuna terapêutica (alínea a).
Comparador seleccionado	Adalimumab, doseada a 40 mg/0,8 ml O medicamento padrão “biológico” é o etanercept, que tem alguns ensaios clínicos

	nesta indicação clínica e que pode ser usado em ambulatório aparentemente com a segurança semelhante à do ustecinumab. Aliás, o ustecinumab tem o estudo ACCEPT em que faz uma comparação directa (head-to-head) com o etanercept. Todavia, tendo em atenção os RCMs e os EPARs do etanercept, do adalimumab e do ustecinumab e três meta-análises (Brimhall <i>et al.</i> Br J Dermatol 2008; Schmitt <i>et al.</i> Br J Dermatol. 2008; Reich <i>et al.</i> Curr Med Res Opin. 2008) verificamos que às 12-16 semanas a eficácia do ustecinumab (nos estudos PHOENIX 1 e 2 o PASI 75 foi de 67% (ambos os estudos) às 12 semanas) é ligeiramente superior à do etanercept (50 mg duas vezes por semana: PASI 75 de 49% em dois estudos; PASI 75 de 38% com 50 mg uma vez por semana noutro estudo; todos os estudos às 12 semanas) e semelhante à do adalimumab (REVEAL: PASI 75 70,9% às 16 semanas; CHAMPION: PASI 75 de 79,6% também às 16 semanas). Também o ensaio ACCEPT constata uma PASI 75 às 12 semanas de 67,5% para o ustecinumab e 56,8% para o etanercept. Ambos são administrados pela via subcutânea, podendo haver auto-administração em certos doentes, ensinados. Acresce que o ustecinumab é um anticorpo monoclonal completamente humanizado e o adalimumab é um “anticorpo monoclonal humano”. Não escolhemos o infliximab, apesar de ser dos biológicos com maior eficácia, devido à aparente pior relação benefício / risco. O adalimumab tem um mecanismo de acção diferente, já que se liga especificamente ao TNF e neutraliza a sua função biológica, bloqueando a sua interacção com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. Assim, o adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). Todavia, as consequências clínicas são semelhantes.
Valor terapêutico acrescentado	Os medicamentos biológicos existentes para o tratamento da psoríase são quase todos interferentes do TNF, e, por isso, têm um mecanismo diferente de acção. Porém, as consequências clínicas são as mesmas e é este aspecto que terá de ser considerado na comparticipação. Apesar do ustecinumab ter de facto um novo mecanismo de acção, a capacidade de interferir no quadro clínico da psoríase é semelhante aos outros medicamentos biológicos que consideraremos.

	Na artrite psoriásica, o ustecinumab é menos eficaz que o adalimumab e o etanercept. Com o ustecinumab, apenas 10,5 % dos doentes tiveram um ACR70 enquanto que com o adalimumab a percentagem de doentes que atingiram o ACR70 foi de 20-23 % (estudo APs I). Relativamente à dose de 90 mg do ustecinumab, não foi significativamente mais eficaz que a dose de 45 mg. Por isso, não foi considerada. Relativamente à manutenção da resposta ao longo do tempo: existem estudos em que o ustecinumab é superior aos outros medicamentos biológicos, nomeadamente ao etanercept e, principalmente, ao infliximab. Todavia, Menter et al. (Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. J Am Acad Dermatology 2008; 58(1): 106-115) verificaram que às 52 semanas apenas 5% dos doentes com ustecinumab diminuíram o Psoriasis Area and Severity Index (PASI).
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Tratamento para 2 anos: - adalimumab: 80 mg no tempo 0, seguidos de 40 mg na semana 1 e depois 40 mg em semanas alternadas. - ustecinumab: 45 mg no tempo 0, seguidos de 45 mg na semana 4 e depois 45 mg a cada 12 semanas.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	A intervenção terapêutica associada à utilização de ustecinumab apresentou um custo inferior ao custo de tratamento associado à intervenção com adalimumab.

4. OBSERVAÇÕES

Um dos maiores problemas dos medicamentos biológicos diz respeito à segurança. O RCM do ustecinumab descreve numerosas reacções adversas como muito frequentes e frequentes (infecções, depressão, tonturas, cefaleias, etc). A incidência de cancro da pele não melanoma também é significativa e 5% dos doentes desenvolvem anticorpos anti-ustecinumab (percentagem semelhante ao adalimumab). Acresce que ainda não foram estudadas muitas das interacções possíveis neste tipo de doentes, os quais evidenciam numerosas co-morbididades.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

Esta comparticipação foi condicionada à celebração de um contrato de comparticipação do medicamento Stelara, ao abrigo do artigo 6º do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, com a sua redacção actual, que define as seguintes obrigações:

- Limite máximo de encargos a suportar pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), a reavaliar anualmente;
- Reembolso ao SNS, caso seja ultrapassado o limite máximo de encargos;
- Reembolso ao SNS, pela diferença entre o preço proposto e o preço admissível para efeitos de comparticipação, multiplicado pelo número de embalagens vendidas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCMs e os EPARs do etanercept, do adalimumab e do ustecinumab;
2. Estudo ACCEPT;
3. Brimhall et al. Br J Dermatol 2008;
4. Schmitt et al. Br J Dermatol. 2008;
5. Reich et al. Curr Med Res Opin. 2008;
6. Estudos PHOENIX 1 e 2;
7. Estudos PASI 75;
8. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K.; *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial.* J Am Acad Dermatology 2008; 58(1): 106-115.