

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TALTZ (IXECIZUMAB)

*Tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante ativa ou com espondilartrite axial não radiográfica ativa que tiveram resposta insuficiente a AINE e apresentam contraindicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou tiveram falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/08/2024

## DATA DA DECISÃO DA DESISTÊNCIA DO PROCESSO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM):

22/08/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Ixecizumab

**Nome do medicamento:** Taltz

**Apresentações:** 1 unidade, Solução injetável em seringa pré-cheia, 80 mg/ml, nº registo 5680319;

1 unidade, Solução injetável em caneta pré-cheia, 80 mg/ml, nº registo 5680301

**Titular da AIM:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Não aplicável

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Taltz (Ixecizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante ativa ou com espondilartrite axial não radiográfica ativa que tiveram resposta insuficiente a AINE e apresentam contraindicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou tiveram falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo.

Face ao comparador secucinumab, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ixecizumab, na população de doentes adultos com espondilite anquilosante ativa (espondilartrite axial radiográfica). No entanto, foi reconhecida a utilidade do fármaco, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Dado que não foi submetida evidência para avaliação do ixecizumab face a melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa, previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação

alternativo (subpopulação 2), não foi recomendado o financiamento de ixecizumab para esta subpopulação de doentes.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

As Espondiloartrites constituem um grupo de doenças reumáticas inflamatórias crónicas que envolvem quer o esqueleto axial, quer articulações periféricas e que têm em comum a suscetibilidade genética. Consoante o envolvimento articular preponderante podem ser divididas em Espondiloartrites axiais (axSpA), Espondiloartrites periféricas e formas Entesopáticas.

As axSpA caracterizam-se pelo envolvimento predominante das articulações sacroilíacas e coluna vertebral. São classificadas em formas radiográficas (axSpA radiográfica ou Espondilite Anquilosante) quando existe evidência de sacroileíte na radiografia da bacia e em formas não radiográficas (nr-axSpA) na ausência desses achados radiográficos, embora o envolvimento das articulações sacroilíacas possa ser documentado por Ressonância Magnética. Para efeitos de classificação de um doente como tendo Espondilite Anquilosante (EA), é necessária a documentação na radiografia da bacia de sacroileíte de pelo menos grau 2 bilateralmente ou de grau >2 unilateralmente, de acordo com os critérios de Nova York modificados.

Os doentes com nr-axSpA podem evoluir para Espondilite Anquilosante (EA), estimando-se que ao longo de 2 anos isso sucede em 10% - 20% dos doentes.

As axSpA têm em comum características genéticas, clínicas e de resposta à terapêutica. A presença do antigénio de histocompatibilidade major HLA-B27 é a principal determinante genética, estando presente em cerca de 70-90% dos doentes.

Do ponto de vista clínico as axSpA caracterizam-se por raquialgias de ritmo inflamatório, associadas a despertares noturnos, rigidez matinal prolongada e melhoria com o exercício físico e com a toma de anti-inflamatórios não esteroides (AINE). A doença inicia-se habitualmente entre os 20 e os 30 anos.

Enquanto que a EA é mais frequente no sexo masculino, com uma razão entre sexos de 3:1, este predomínio do sexo masculino não se verifica na nr-axSpA. A prevalência das Espondiloartrites na população adulta portuguesa foi estimada em 1,6% (IC95% 1,2% to 2,0%), sendo que 51,8% dos casos são formas axiais. Este mesmo estudo estimou a prevalência da EA em 0,5% (IC 95% 0,3% a 0,7%) da população adulta.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal da classe IgG4 que se liga com elevada afinidade à interleucina 17A (IL-17A e IL-17A/F), uma citocina implicada na patogénese das SpA.

O tratamento farmacológico das axSpA baseia-se em anti-inflamatórios não esteroides (AINE) que foram, até à data, os únicos fármacos que mostraram eficácia em retardar a progressão do dano estrutural. No caso de resposta insuficiente a pelo menos 2 AINE em dose máxima ou, caso não seja apropriada a sua utilização, o passo seguinte é associar um medicamento biológico. A utilização de fármacos antireumáticos modificadores de doença convencionais (csDMARD) e a corticoterapia não são efetivas para o tratamento dos sintomas axiais.

É prática comum iniciar o tratamento biológico com um inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF), dada a eficácia e maior experiência com estes medicamentos, embora os inibidores da IL-17 e mais recentemente os tsDMARD também estejam aprovados nesta indicação. A seleção do medicamento biológico deve ter em conta as características da doença e do doente, nomeadamente da presença de manifestações extra-musculoesqueléticas e as comorbilidades.

A resposta à terapêutica biológica deve ser avaliada após 3 meses de tratamento contínuo. Quando não há uma resposta adequada a um primeiro biológico (falência primária) ou há perda de resposta (falência secundária) deve considerar-se a mudança para outro biológico. A mudança para um segundo anti-TNF ou para um inibidor da IL-17 tem demonstrado sucesso. Apesar de não existir uma definição consensual de falência primária, nestes casos tem sido advogada a mudança para um biológico com um mecanismo de ação diferente. Contudo, antes de mudar, as recomendações alertam para a necessidade de reconsiderar se o tratamento biológico é uma escolha apropriada para aquele doente, isto é, se a axSpA é a causa da dor axial.

Presentemente, existem em Portugal 3 medicamentos biológicos anti-TNF para o tratamento da nr-axSpA com decisão de financiamento (adalimumab, certolizumab e etanercept) e 6 biológicos para o tratamento da EA, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) e 1 dirigido à interleucina 17 (secucinumab).

Estes fármacos demonstraram eficácia na redução da inflamação, quer a nível das articulações sacroilíacas e coluna vertebral, quer a nível das articulações periféricas e enteses, bem como no controlo de manifestações extra-musculoesqueléticas.

Apesar das terapêuticas disponíveis, nem todos os doentes atingem um controlo adequado da atividade da axSpA, quer por ineficácia primária, quer por falência secundária ou por aparecimento de efeitos adversos que levam à descontinuação de terapêuticas eficazes. Tratando-se de uma doença crónica com opções terapêuticas limitadas, há uma necessidade considerável de medicamentos com novos mecanismos de ação que possam proporcionar um controlo rápido, eficaz e sustentado, com um perfil de segurança aceitável e que minimizem o impacto da axSpA na vida dos doentes.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ixecizumab para tratamento de:

“Doentes adultos com espondilite anquilosante ativa que tiveram resposta insuficiente a AINE e que apresentam contraindicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo”. (Esta indicação será referida daqui em diante como “espondilite anquilosante, ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo”).

“Doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa que tiveram resposta insuficiente a AINE e que apresentem contraindicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou tiveram falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo”. (Esta indicação será referida daqui em diante como “espondilite axial não radiográfica, ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo”).

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para a avaliação de ixecizumab.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com espondilite anquilosante ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo	– Ixecizumab	– Secucinumab
Doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo	– Ixecizumab	– Melhores cuidados de suporte

## Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação<sup>1</sup>

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Ixecizumab  Posologia: 160 mg administrado por via sc na semana 0 seguido de 80 mg a cada 4 semanas.  Terapêutica crónica
	Medicamento comparador	Secucinumab  Espondilite anquilosante (EA, espondiloartrite axial radiográfica): A dose recomendada é de 150 mg por injeção subcutânea, com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.  Terapêutica crónica
Termos de comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

#### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado estão classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Melhoria da atividade inflamatória avaliada por um índice composto (por ex. BASDAI, ASDAS ou resposta ASAS)	8	Crítica
Doença inativa ou com baixa atividade avaliada por um índice composto	6	Importante
Melhoria funcional avaliada por um índice composto (BASFI)	7	Crítica
Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (por ex. EQ-5D, SF36, ASQoI)	9	Crítica
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos que levaram à descontinuação	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Reações alérgicas	6	Importante
Infeções oportunistas	8	Crítica
Mortalidade	9	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* de um único estudo (estudo I1F-MC-RHBW)<sup>2</sup> para suportar o benefício adicional de ixecizumab, na população de doentes com espondilite anquilosante, ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo.

O estudo I1F-MC-RHBW 2, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, que teve lugar em 106 centros de 15 países, que incluiu 316 doentes com espondilite anquilosante ativa, previamente tratados com inibidores do TNF (anti-TNF), que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1 para receberem ixecizumab, na dose de 80 mg cada duas semanas, por via subcutânea (n=98), ixecizumab, na dose de 80 mg cada quatro semanas, por via subcutânea (n=114), ou placebo por via subcutânea (n=104), durante um período de 16 semanas, e avaliou a resposta ASAS40. Como a dose aprovada de ixecizumab é de 80 mg cada 4 semanas, apenas o braço de cada 4 semanas é relevante para a presente avaliação. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter recebido previamente um ou dois anti-TNF, e descontinuado pelo menos um anti-TNF devido a intolerância ou resposta inadequada (definida como uma resposta inadequada, na opinião do investigador, ao fim de pelo menos 12 semanas de tratamento). No basal, tinham descontinuado tratamento prévio com anti-TNF por resposta inadequada 55,7% dos doentes, e por intolerância a anti-TNF 14,2% dos doentes. Ao fim de 16 semanas, apresentavam resposta ASAS40, 25,4% dos doentes no braço 80 mg Q4W, e 12,5% dos doentes no braço placebo (p<0,05); a variação do BASDAI em relação ao basal, foi de -2,17 no grupo ixecizumab, e -0,92 no grupo placebo (p<0,05); a variação do BASFI em relação ao basal, foi de -1,69 no grupo ixecizumab, e de -0,64 no grupo placebo (p<0,05); a variação no SF-36 PCS em relação ao basal, foi de 6,58 no grupo ixecizumab, e de 1,36 no grupo placebo (p<0,05); a resposta ASDAS<2,1 foi de 17,5% no grupo ixecizumab, e de 4,8% no grupo placebo (p<0,05). Na população com falência a 2 anti-TNFs os resultados foram semelhantes. Este estudo, embora incluía uma das populações de interesse (subpopulação 1), e permita avaliar a eficácia de ixecizumab nesta população, não permite avaliar o benefício adicional de ixecizumab em relação a secucinumab, por não incluir o comparador apropriado (o comparador foi placebo, e não secucinumab). O estudo, embora não controlado a partir das 16 semanas, sugere que o efeito do tratamento se mantém pelo menos até às 52 semanas.

Assim, na subpopulação 1, não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com secucinumab, em doentes com espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica), ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essa comparação. Apenas foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com placebo na subpopulação 1, havendo indicação de que o medicamento é eficaz nesta subpopulação.

Contudo, o mesmo não é verdade em relação à subpopulação 2, em que não foram submetidos quaisquer dados. De facto, não foi submetida nenhuma evidência comparando ixecizumab com

melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, pelo que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte nesta população. Também não foi submetido nenhum estudo contra placebo nesta população, pelo que não foi possível avaliar se ixecizumab é eficaz na subpopulação 2.

Não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com secucinumab, em doentes com espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica), ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essa comparação. Apenas foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com placebo nessa população, havendo indicação de que o medicamento é eficaz nessa população.

Não foi submetida nenhuma evidência comparando ixecizumab com melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica, ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, pelo que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte, nem se ixecizumab é eficaz, nessa população.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com secucinumab, em doentes com espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica), ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essa comparação. Apenas foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com placebo nessa população, havendo indicação de que o medicamento é eficaz nessa população.

Não foi submetida nenhuma evidência comparando ixecizumab com melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica, ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, pelo

que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte, nem se ixecizumab é eficaz, nessa população.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com secucinumab, em doentes com espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica), ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essa comparação. Apenas foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com placebo nessa população, havendo indicação de que o medicamento é eficaz nessa população.

Não foi submetida nenhuma evidência comparando ixecizumab com melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica, ativa, previamente medicada com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, pelo que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte, nem se ixecizumab é eficaz, nessa população.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

*Avaliou-se o benefício adicional de ixecizumab “para o tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante ativa ou com espondilartrite axial não radiográfica ativa que tiveram resposta insuficiente a AINE e apresentam contra-indicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou tiveram falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo”.*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ixecizumab em duas subpopulações:

- 1- Doentes adultos com espondilite anquilosante ativa que tiveram resposta insuficiente a AINEs e que apresentam contra-indicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou falência primária

a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo (subpopulação 1), em que a intervenção era ixecizumab, e o comparador secucinumab;

- 2- Doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa que tiveram uma resposta insuficiente a AINEs e que apresentem contraindicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou tiveram falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, em que a intervenção era ixecizumab, e o comparador melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* de um único estudo (estudo I1F-MC-RHBW), para suportar o benefício adicional de ixecizumab, na população de doentes com espondilite anquilosante, ativa, que tiveram resposta insuficiente a AINEs e que apresentam contraindicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo.

O estudo I1F-MC-RHBW, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de fase 3, que teve lugar em 106 centros de 15 países, que incluiu 316 doentes com espondilite anquilosante ativa, previamente tratados com inibidores do TNF (anti-TNF), que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1 para receberem ixecizumab, na dose de 80 mg cada duas semanas, por via subcutânea (n=98), ixecizumab, na dose de 80 mg cada quatro semanas, por via subcutânea (n=114), ou placebo por via subcutânea (n=104), durante um período de 16 semanas, e avaliou a resposta ASAS40. Como a dose aprovada de ixecizumab é de 80 mg cada 4 semanas, apenas o braço de cada 4 semanas é relevante para a presente avaliação. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter recebido previamente um ou dois anti-TNF, e descontinuado pelo menos um anti-TNF devido a intolerância ou resposta inadequada (definida como uma resposta inadequada, na opinião do investigador, ao fim de pelo menos 12 semanas de tratamento). No basal, tinham descontinuado tratamento prévio com anti-TNF por resposta inadequada 55,7% dos doentes, e por intolerância a anti-TNF 14,2% dos doentes, ou seja, 69,9% dos doentes descontinuou o tratamento prévio com anti-TNF por resposta inadequada ou intolerância ao tratamento. Assim, considerou-se que a população do estudo I1F-MC-RHBW é razoavelmente representativa da população de interesse (subpopulação 1). Ao fim de 16 semanas, apresentavam resposta ASAS40, 25,4% dos doentes no braço 80 mg Q4W, e 12,5% dos doentes no braço placebo ( $p < 0,05$ ); a variação do BASDAI em relação ao basal, foi de -2,17 no grupo ixecizumab, e -0,92 no grupo placebo ( $p < 0,05$ ); a variação do BASFI em relação ao basal, foi de -1,69 no grupo ixecizumab, e de -0,64 no grupo placebo ( $p < 0,05$ ); a variação no SF-36 PCS em relação ao basal, foi de

6,58 no grupo ixecizumab, e de 1,36 no grupo placebo ( $p < 0,05$ ); a resposta ASDAS $<2,1$  foi de 17,5% no grupo ixecizumab, e de 4,8% no grupo placebo ( $p < 0,05$ ). O estudo, embora não controlado a partir das 16 semanas, sugere que o efeito do tratamento se mantém pelo menos até às 52 semanas. Na população com falência a 2 anti-TNFs, os resultados foram semelhantes. De salientar, este estudo (I1F-MC-RHBW), embora inclua uma das populações de interesse (subpopulação 1), e permita avaliar a eficácia de ixecizumab nesta população, não permite avaliar o benefício adicional de ixecizumab em relação a secucinumab, por não incluir o comparador apropriado (o comparador foi placebo, e não secucinumab).

Assim, na subpopulação 1, não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com secucinumab, em doentes com espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica), previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essa comparação. Apenas foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com placebo nessa população, havendo indicação de que o medicamento é eficaz.

Contudo, em relação à subpopulação 2, não foi submetida qualquer evidência. De facto, não foi submetida nenhuma evidência comparando ixecizumab com melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa, previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte nessa população. Também não foi submetido nenhum estudo contra placebo nessa população, pelo que não foi possível avaliar se ixecizumab é eficaz na subpopulação 2.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

*Avaliou-se o benefício adicional de ixecizumab “para o tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante ativa ou com espondilartrite axial não radiográfica ativa que tiveram resposta insuficiente a AINE e apresentam contra-indicação para o uso de DMARDs biológicos anti-TNF ou tiveram falência primária a anti-TNF, tendo indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo”.*

Conclui-se que, nos doentes com espondilite anquilosante, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ixecizumab, em relação a secucinumab. Contudo, foi reconhecida a utilidade do fármaco pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar ixecizumab com secucinumab, na população com espondilite anquilosante, previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, por o TAIM não ter submetido nenhum estudo adequado que permitisse avaliar essa comparação.
- Na população com espondilite anquilosante, previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, na comparação entre ixecizumab e placebo (estudo I1F-MC-RHBW), ao fim de 16 semanas, apresentava resposta ASAS40, 25,4% dos doentes no braço 80 mg Q4W, e 12,5% dos doentes no braço placebo ( $p < 0,05$ ); a variação do BASDAI em relação ao basal, foi de -2,17 no grupo ixecizumab, e -0,92 no grupo placebo ( $p < 0,05$ ); a variação do BASFI em relação ao basal, foi de -1,69 no grupo ixecizumab, e de -0,64 no grupo placebo ( $p < 0,05$ ); a variação no SF-36 PCS em relação ao basal, foi de 6,58 no grupo ixecizumab, e de 1,36 no grupo placebo ( $p < 0,05$ ); a resposta ASDAS $< 2,1$  foi de 17,5% no grupo ixecizumab, e de 4,8% no grupo placebo ( $p < 0,05$ ). O estudo, embora não controlado a partir das 16 semanas, sugere que o efeito do tratamento se mantém pelo menos até às 52 semanas. Na população com falência a 2 anti-TNF s os resultados foram semelhantes.

Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa, previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo, (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte nessa população. Também não foi submetido nenhum estudo contra placebo nessa população, pelo que não foi possível avaliar se ixecizumab é eficaz na subpopulação 2. Assim, recomenda-se que ixecizumab não seja financiado nessa população.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, tendo sido solicitado uma redução de preço face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, procedeu ao pedido do arquivamento do pedido de avaliação prévia hospitalar, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

## 11. Conclusões

Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte, na população de doentes adultos com espondilartrite axial não radiográfica ativa, previamente medicados com anti-TNF, e com indicação clínica para iniciar terapêutica com mecanismo de ação alternativo (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar como é que ixecizumab se compara com melhores cuidados de suporte nessa população. Também não foi submetido nenhum estudo contra placebo nessa população, pelo que não foi possível avaliar se ixecizumab é eficaz na subpopulação 2. Assim, recomenda-se que ixecizumab não seja financiado nessa população.

Conclui-se que, nos doentes com espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica), não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ixecizumab, em relação a secucinumab. Contudo, foi reconhecida a utilidade do fármaco pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, solicitou a desistência do pedido de avaliação prévia, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

## 12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report. Study I1F-MC-RHBW. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 16-week study followed by long-term evaluation of efficacy and safety of ixekizumab (LY2439821) in TNFi-experienced patients with radiographic axial spondyloarthritis. 14 June 2019