

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BIMZELX (BIMECIZUMAB)

Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13/03/2024

DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TAIM): 07/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Bimecizumab

Nome do medicamento: Bimzelx

Apresentações):

Bimzelx - 2 Unidades, Solução injetável em seringa pré-cheia, 160 mg/1 ml, registo n.º 5823232

Bimzelx - 2 Unidades, Solução injetável em caneta pré-cheia, 160 mg/1 ml, registo n.º 5823240

Titular da AIM: UCB Pharma, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Bimzelx (Bimecizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Face a adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, ixecizumab, brodalumab, guselcumab risancizumab e tildracizumab, o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma 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.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A prevalência da psoríase em todo o mundo varia entre 2% e 3%, o que representa cerca de 125 milhões de pessoas. São, no entanto, escassos os estudos que avaliam a prevalência da psoríase moderada a grave. Estima-se que 75% dos doentes tenham psoríase ligeira, 17% psoríase moderada e 8% psoríase grave. A incidência anual, encontrada na literatura médica, apresenta números diferentes, de acordo com as regiões geográficas; é de cerca de 80/100.000 nos Estados Unidos e, na Europa, superior a 100/100.000 no Reino Unido e de 230/100.000 em Itália. Os dados referentes à população portuguesa são escassos. Estima-se que a prevalência seja de cerca de 1,8% (IC95% 0,6-5,3), cerca de 90% dos casos apresentam Psoríase em Placas e em 20-30% destes a doença é considerada moderada a grave.

A psoríase em placas é uma doença sistémica inflamatória crónica com um impacto negativo significativo no doente e na sociedade. Estes doentes têm um risco aumentado de desenvolver outras doenças sistémicas, nomeadamente cardiometabólicas, que se crê terem vias genéticas ou mecanismos imunológicos comuns. A maior prevalência de comorbilidades em doentes com psoríase comparativamente com a população em geral, demonstra a complexidade e o impacto da doença. Entre as várias comorbilidades associadas à psoríase encontram-se: doença cardiovascular, fatores de risco cardiovascular como a obesidade, hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, síndrome metabólica; depressão e outras perturbações psiquiátricas; artrite psoriática; neoplasias malignas; apneia do sono; doença pulmonar obstrutiva crónica; doenças autoimunes, principalmente doença inflamatória intestinal; esteatose hepática; e osteoporose. Também a prevalência de tabagismo e alcoolismo está aumentada em doentes com psoríase e parece contribuir para o seu agravamento. A mortalidade associada à psoríase pode resultar de comorbilidades como a obesidade, doença cardiovascular, comportamentos nocivos ligados ao tabagismo e alcoolismo, toxicidade medicamentosa, reações idiossincráticas ao tratamento, ou da própria doença.

O impacto na qualidade de vida dos doentes é muito evidente, sendo o prurido o sintoma que os doentes referem mais frequentemente (96% dos doentes). É também considerado o sintoma mais incómodo. O efeito negativo no funcionamento físico, psicológico e social dos doentes, tem um impacto profundo na qualidade de vida, sendo comparável ao de outras doenças crónicas e/ou graves como o cancro, a hipertensão arterial e a diabetes *mellitus*.

A psoríase tem também um forte impacto económico, dado que obriga a cuidados ao longo de toda a vida do doente. Os custos associados à psoríase são semelhantes aos de outras doenças como o cancro pancreático, o melanoma, o cancro da próstata e a asma. Os estudos apontam os custos diretos (hospitalizações, exames complementares e medicamentos) como a maior fonte de custos totais da psoríase, na Europa. Mas, os custos indiretos em perdas de produtividade, associados diretamente ao agravamento da doença, têm também um peso muito significativo. Os principais aspetos da doença associados ao absentismo são a gravidade do prurido, a dor na pele e a descamação.

Com o desenvolvimento contínuo de fármacos para tratamento da doença, o padrão de avaliação da eficácia e segurança tem-se tornado mais exigente, o que tem levado os investigadores, médicos e doentes a criarem expectativas maiores em relação ao que consideram hoje um tratamento bem-sucedido. No mesmo sentido, os pareceres de especialistas e documentos de Consenso publicados recomendam hoje objetivos mais elevados (PGA 0 e 3) como o novo patamar a alcançar. Com o desenvolvimento recente dos agentes cujo alvo é a IL-17A, mesmo PASI 100 é cada vez mais um objetivo mais fácil de atingir. Embora a utilização de terapêuticas biológicas esteja a aumentar nos doentes com psoríase, principalmente naqueles com doença moderada a grave, a grande maioria dos inquiridos em doentes continua a revelar que o sub-tratamento é um problema significativo, sendo que muitos doentes não recebem os tratamentos adequados à gravidade e extensão da sua doença, de acordo com as atuais *guidelines* terapêuticas. Os doentes também continuam a expressar insatisfação relativamente às terapêuticas existentes. Embora exista um maior grau de satisfação com agentes biológicos do que com tratamentos convencionais, mais de metade dos doentes tratados com biológicos não estão muito satisfeitos e cerca de 85% consideravam, em 2014, que eram necessárias terapêuticas melhores.

Número de doentes estimados:

A incidência anual, encontrada na literatura médica, apresenta números diferentes, de acordo com as regiões geográficas. É reportada uma incidência de cerca de 80/100.000 nos Estados Unidos e, na Europa, superior a 100/100.000 no Reino Unido e de 230/100.000 em Itália. O tipo de psoríase mais frequente é a psoríase em placas. Em cerca de 20% destes a doença é considerada moderada a grave.³ É de esperar que uma percentagem significativa destes, mas difícil de quantificar, venha a necessitar de tratamento biológico.

Os dados referentes à população portuguesa são escassos. Uma revisão sistemática com estudo de modelação de dados de 2020 estimou para Portugal uma prevalência ao longo da vida de 1,23% (IC 95%: 0,46 a 2,82), correspondendo entre 47.940 e 290.820 pessoas com psoríase. Um outro estudo português de 2023, transversal, baseado na resposta positiva dos participantes a duas perguntas (uma relacionada com o diagnóstico médico de psoríase e outra relacionada com a presença de características clínicas da doença), chegou a uma prevalência de 4,4% (IC 95%: 3,95 a 4,98), representando cerca de 440.000 indivíduos a nível nacional. Destes, 3,3% estavam sob tratamento biológico (12,1% sob tratamento sistémico).

Horizonte temporal da doença:

Dado que psoríase em placas é uma doença crónica, tendencialmente assim será também o seu tratamento, pelo que o horizonte temporal a considerar deveria corresponder à esperança média de vida deste grupo de doentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O bimecizumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado que se liga seletivamente e com alta afinidade às Citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloqueando sua interação com o complexo receptor IL-17RA/IL-17RC. Concentrações elevadas de IL-17A e IL-17F têm sido implicadas na patogénese de várias doenças inflamatórias imunomediadas, incluindo psoríase em placas. O bimecizumab inibe essas citocinas pró-inflamatórias, resultando numa redução da atividade da doença psoriática.

Apesar de estarem atualmente disponíveis muitos tratamentos para a psoríase, existe ainda uma importante margem para melhoria no que respeita aos objetivos de saúde, bem-estar e qualidade de vida dos doentes. Existem três formas principais de 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 (*narrow band*) pode ser utilizada nos casos de doença mais extensa ou quando as terapêuticas tópicas são ineficazes ou insuficientes. No entanto, mesmo nos casos muito bem sucedidos, este tipo de tratamento

não é recomendado a longo prazo, como terapêutica de manutenção, devido ao risco carcinogênico cutâneo. Para além disso, obriga os doentes a um dispêndio de tempo muito significativo, incompatível com muitos horários de trabalho e com compromissos pessoais dos doentes.

A terapêutica sistémica convencional, incluindo o metotrexato, ciclosporina e acitretina, raramente proporcionam aos doentes com psoríase moderada a grave o melhor benefício e, no caso da ciclosporina, não é recomendada como terapêutica de manutenção devido às reações adversas.

Os agentes biológicos disponíveis, incluindo os outros antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept, infliximab), antagonistas da IL-12/IL-23 (ustecinumab), antagonistas da IL-17 (secucinumab, ixecizumab e brodalumab) e antagonistas da IL-23 (guselcumab, risancizumab, tildracizumab), têm geralmente uma eficácia superior aos agentes convencionais.

Quando se analisam as principais razões para abandono do tratamento por parte dos doentes as principais taxas de abandono estão relacionadas com falta de eficácia (etanercept 30,2%), perda de eficácia (adalimumab 22,6%) e reações adversas (infliximab 36,8%).

Por outro lado, à medida que têm aparecido terapêuticas novas, cada vez mais eficazes e seguras, tem havido uma alteração nos objetivos do tratamento e nas expectativas dos doentes com psoríase. A resolução completa (PASI 100) ou quase completa (PASI 90) das lesões, tem demonstrado estar associada a uma melhoria mais acentuada da qualidade de vida. O aumento da eficácia também pode comportar benefícios adicionais, como sejam uma melhor adesão dos doentes à terapêutica, uma menor utilização dos recursos dos cuidados de saúde e uma redução dos custos das perdas de produtividade no trabalho. A aprovação dos medicamentos biológicos que atuam por inibição da via da IL-17, e mais recentemente, da IL-23p19, vieram revolucionar os objetivos terapêuticos da psoríase, uma vez que, pela sua eficácia em ensaios clínicos, tornaram como *standard* terapêutico o objetivo de PASI90. Ainda assim, nem todos os doentes, apesar das terapêuticas disponíveis, atingem um adequado controlo da atividade da doença, quer por falência primária/secundária destes agentes, quer pelo aparecimento de efeitos adversos que podem condicionar o abandono de linhas terapêuticas eficazes.

Existe, por isso, uma necessidade considerável de novos medicamentos, que possam proporcionar um início de ação rápido, atingir e manter uma resposta elevada e minimizar o impacto da psoríase na vida dos doentes, com um perfil de segurança aceitável que permita a sua utilização a longo prazo.

Existem três formas principais de tratamento da psoríase em placas: tópico, fototerapia e terapêutica sistémica (agentes convencionais e agentes biológicos). A terapêutica sistémica convencional, incluindo

o metotrexato, ciclosporina e acitretina, raramente proporcionam aos doentes com psoríase moderada a grave o melhor benefício e, no caso da ciclosporina, não é recomendada como terapêutica de manutenção devido às reações adversas. Os agentes biológicos disponíveis, incluindo os outros antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept, infliximab), antagonistas da IL-12/IL-23 (ustecinumab), antagonistas da IL-17 (secucinumab, ixecizumab e brodalumab) e antagonistas da IL-23 (guselcumab, risancizumab, tildracizumab), têm geralmente uma eficácia superior aos agentes convencionais.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparadores selecionados e subpopulações

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<p>Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistémica em que o tratamento não biológico é apropriado</p> <p>(Subpopulação 1)</p>	Bimecizumab	<p>Metotrexato</p> <p>Acitretina</p> <p>Ciclosporina</p>
<p>Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistémica, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado</p> <p>(Subpopulação 2)</p>	Bimecizumab	<p>Adalimumab</p> <p>Etanercept</p> <p>Infliximab</p> <p>Ustecinumab</p> <p>Secucinumab</p> <p>Ixecizumab</p> <p>Brodalumab</p> <p>Guselcumab</p> <p>Risancizumab</p> <p>Tildracizumab</p>

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação1

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	
		<p>Bimecizumab: A dose recomendada para doentes adultos com psoríase em placas é de 320 mg (administrada na forma de 2 injeções subcutâneas de 160 mg cada) na semana 0, 4, 8, 12, 16 e, posteriormente, a cada 8 semanas; Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.</p>

	<p>Medicamento comparador</p>	<p>Adalimumab: Dose de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Disponível em solução injetável e em caneta pré-cheia nas doses de 40 e 80mg.</p> <p>Etanercept: Dose de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou uma dose de 50 mg uma vez por semana, se necessário. Disponível na dosagem de 25mg e 50mg, solução injetável em caneta pré-cheia.</p> <p>Infliximab: 5 mg/kg peso corporal (pc) administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg pc, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. Disponível na dosagem de 100mg, pó concentrado para solução para perfusão e na dosagem de 120mg/mL, solução injetável em seringa pré-cheia.</p> <p>Ustecinumab: Dose inicial de 45 mg, seguida de 45 mg na semana 4 e depois 45 mg a cada 12 semanas. Disponível na dosagem de 130 mg, concentrado para solução para perfusão.</p> <p>Secucinumab: Dose recomendada de 300mg administrados de forma subcutânea, em duas injeções de 150mg. Dose inicial semanal nas primeiras 5 semanas, seguido de dose de manutenção mensal. Disponível na dosagem de 150 mg/ 1mL e 300 mg/2 mL, solução injetável em caneta pré-cheia.</p> <p>Ixecizumab: A dose recomendada é de 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida de 80 mg (uma injeção) nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e a partir daí uma dose de manutenção de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas (Q4W). Disponível na dosagem de 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia.</p> <p>Brodalumab: Dose recomendada de 210 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, seguida de 210 mg de 2 em 2 semanas. Disponível na dosagem de 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia.</p> <p>Guselcumab: A dose recomendada é de 100 mg por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4, seguida de uma dose de manutenção a cada 8 semanas (q8w). Disponível na dosagem de 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia.</p> <p>Risancizumab: A dose recomendada é de 150 mg administrada por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e posteriormente a cada 12 semanas. Disponível na dosagem de 75 e 150mg, solução injetável em seringa pré-cheia.</p> <p>Tildracizumab: Dose recomendada de 100 mg por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4 e a cada 12 semanas daí em diante. Em doentes com carga de doença elevada ou em doentes com peso corporal acima de 90 kg, uma dose de 200 mg poderá proporcionar uma maior eficácia. Disponível na dosagem de 100 e 200 mg, solução injetável em seringa pré-cheia.</p>
<p>Outros elementos a considerar na comparação</p>	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p>NA</p>
	<p>Medicamento comparador</p>	<p>NA</p>

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 foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Escala de qualidade de vida validadas (geral, ou específica da doença ex: CDLQI)	9	Crítico
Melhoria de lesões cutâneas (PASI 75, PASI 90, PASI100)	9	Crítico
Pele limpa ou quase limpa (PGA 0/1)	7	Crítico
Melhoria de lesões cutâneas (outras escalas ou <i>cut-off</i>)	6	Importante
Rapidez de resposta	5	Importante
Mortalidade	9	Crítico
Descontinuação por reações adversas	8	Crítico
Infeções oportunistas	8	Crítico
Efeitos adversos graves	7	Crítico
Todos os efeitos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os estudos de fase 3, **BE SURE- PS0008** (vs. adalimumab) – um estudo de fase 3, multicêntrico (77 centros de 16 países), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e adalimumab, de grupos paralelos, que incluiu doentes com psoríase em placas moderada a grave, definida por uma área de superfície corporal envolvida (BSA) $\geq 10\%$, avaliação global pelo médico (PGA) ≥ 3 e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 no basal, candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica; **BE VIVID - PS0009** (vs. ustecinumab) - estudo de fase 3, multicêntrico (105 centros em 11 países), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e ustecinumab, de grupos paralelos, que incluiu doentes com psoríase em placas moderada a grave, definida por uma área de superfície corporal envolvida (BSA) $\geq 10\%$, avaliação global pelo médico (PGA) ≥ 3 e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 no basal, candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica; **BE RADIANT-PS0015** (vs. secucinumab) - estudo de fase 3b, multicêntrico (77 centros), aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo, secucinumab, de grupos paralelos, incluiu doentes com psoríase em placas moderada a grave, definida por uma área de superfície corporal envolvida (BSA) $\geq 10\%$, avaliação global pelo médico (PGA) ≥ 3 e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 no basal, candidatos a fototerapia ou terapêutica sistémica.

Estes estudos estão incluídos na meta-análise em rede, foram avaliados nesse contexto e não isoladamente.

Submeteu um estudo *versus* placebo (**BE READY – PS0013**), um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, incluindo doentes com psoríase em placas moderada a grave.

Estes estudos estão incluídos na meta-análise em rede, foram avaliados nesse contexto e não isoladamente.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de vários tratamentos da psoríase moderada a grave, nomeadamente agentes não biológicos, de pequenas moléculas, anti-TNF alfa, Anti IL12/23, anti-IL17, anti-IL23.

Submeteu também uma Meta-análise em rede (NMA)³, comparando bimecizumab com os comparadores identificados.

Submeteu ainda um estudo observacional. Coorte de participantes em ensaios clínicos expostos a bimecizumab, Gordon 2022. Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

Foi considerado que a meta-análise em rede, comparando bimecizumab com os tratamentos farmacológicos para a psoríase em placas, eram relevantes para a presente avaliação.

Estudos incluídos na análise

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede³

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise em rede com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de vários tratamentos da psoríase moderada a grave, nomeadamente agentes não biológicos, de pequenas moléculas, anti-TNF alfa, Anti IL12/23, anti-IL17, anti-IL23.

Para a meta-análise em rede realizada foram assumidos alguns pressupostos, considerados adequados, nomeadamente: a) combinar os resultados dos tratamentos biológicos dos doentes naíves e dos doentes com tratamento biológico prévio. Este pressuposto é aceitável de acordo com o PICO definido pelo Infarmed, uma vez que não foi identificada a necessidade de divisão em subpopulações consoante as várias linhas de tratamento com terapêuticas biológicas; b) combinar os resultados de doentes com e sem artrite psoriática. Este pressuposto é aceitável de acordo com o PICO definido pelo Infarmed, uma vez que não foi identificada a necessidade de divisão em subpopulações consoante a presença ou não de artrite psoriática; c) incluir doentes com exposição prévia a tratamento sistémico não biológico. Este pressuposto enquadra-se na definição da subpopulação do PICO, subpopulação de interesse para a comparação entre os tratamentos biológicos.

Revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática da literatura foi conduzida entre 15 de outubro de 2020, com atualizações mensais, até 5 de outubro 2021, e incluiu uma pesquisa, com base nas recomendações de *Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews (Living Evidence Network 2019)*, nas seguintes bases de dados: CENTRAL, MEDLINE, Embase. Foram pesquisados registos de ensaios clínicos *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* e *ClinicalTrials.gov*. Foram pesquisadas as referências de estudos relevantes e de revisões sistemáticas identificadas através de contacto com autores ou através de submissões para a FDA e para a EMA.

Foram pesquisados ensaios clínicos sem limites de linguagem ou estado de publicação. Para determinar a inclusão, dois autores examinaram de forma independente os títulos e *abstracts*, e depois textos completos. Quando necessário foram contactados os autores e atingido consenso através de discussão.

Dois autores extraíram os dados publicados e não publicados de forma independente usando um formulário estandardizado. Foram extraídos dados ao nível de cada braço de ensaio clínico bem como o número de doentes que atingiram *outcomes* relevantes. Para a qualidade de vida foi extraída a média de mudança, desde início do seguimento.

Seleção de estudos

Foram incluídos estudos aleatorizados e controlados, e foram excluídos estudos de fase 1, estudos de *crossover* e não aleatorizados.

Foram considerados elegíveis doentes adultos com psoríase moderada a grave ou artrite psoriática com afeção cutânea moderada a grave.

Foi utilizada uma metodologia de *living systematic review* – em que existe identificação contínua de nova evidência e novas terapêuticas. Foram consultados peritos da área na decisão dos tratamentos elegíveis para revisão que poderiam ser adicionados ou removidos da lista consoante as respostas.

Foram considerados elegíveis os seguintes tratamentos, isoladamente ou em adição a outros tratamentos, para efeitos de composição da rede: Não biológicos (ésteres de ácido fumárico; acitretina, ciclosporina, metotrexato); Pequenas moléculas (apremilaste, deucravacitinib); Biológicos: anti-TNF alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab); Anti-IL12/23 (ustecinumab); Anti-IL17 (secucinumab, brodalumab, ixecizumab, bimecizumab, sonelocimab, netacimab); Anti-IL23 (tildracizumab, guselcumab, risancizumab).

Foram incluídos um total de 167 estudos na análise qualitativa e 133 na análise quantitativa (meta-análise). A grande maioria dos estudos (n=140) foram multicêntricos (distribuição mundial em 41%, Europa em 21%, América do Norte em 17%, Ásia em 18% e Médio Oriente em 1,2%).

Dos 167 estudos incluídos na análise, todos compararam grupos paralelos e 79 foram multibraço. Destes, 64 avaliaram o mesmo fármaco em diferentes doses, 28 avaliaram pelo menos 2 fármacos diferentes e 13 avaliaram uma combinação de doses diferentes do mesmo fármaco e fármacos distintos. Um total de 18 RCT tiveram uma co-intervenção, consistindo principalmente em fototerapia.

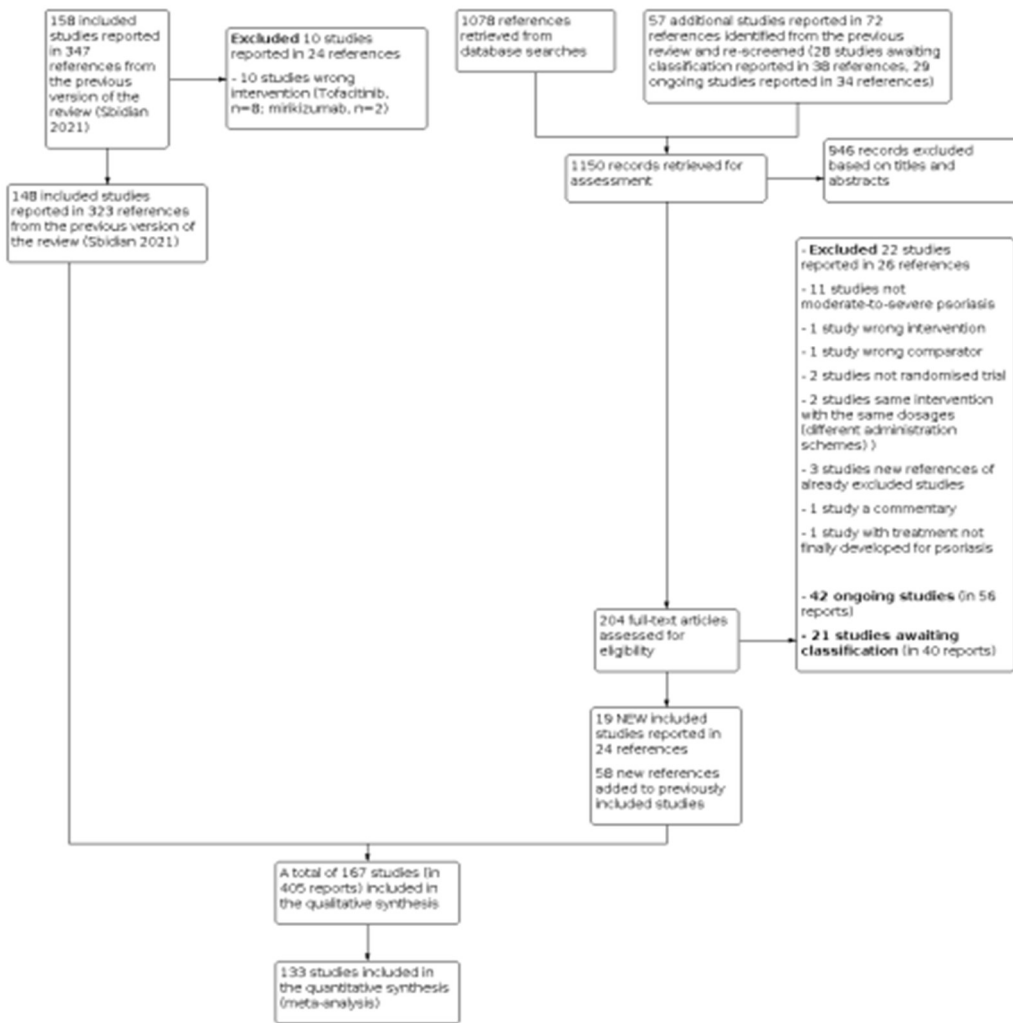


Figura 1. Diagrama PRISMA

Fonte: Extraído de referência 3.

No total, a revisão incluiu 58.912 participantes randomizados, recrutados principalmente no contexto hospitalar, com idade média de 44,5 anos (variando entre 27 e 56,5 anos). O número de homens foi de 39.591 e de mulheres foi de 18.814. No entanto, não foi possível aceder à idade de 1.841 participantes e ao sexo de 507. A massa corporal média foi 85,4 kg (variando entre 59 e 100,5 Kg).

No início dos estudos, a duração média de psoríase foi de 16,5 anos (variando entre 4,5 e 21,5 anos) e a pontuação média do PASI foi de 20,4 (variando entre 9,5 e 39).

A maioria dos estudos comparava com placebo (57%). Foram avaliados um total de vinte tratamentos.

Os ensaios clínicos, aleatorizados, com dupla ocultação, de fase 3, incluídos na RSL e na NMA, que avaliaram a eficácia e segurança do bimecizumab, face a um comparador ativo foram: BE SURE (vs.

adalimumab), BE VIVID (vs. ustecinumab), BE RADIANT (vs. secucinumab) e um *versus* placebo (BE READY).

Meta-análise em rede comparando os tratamentos farmacológicos para a psoríase em placas⁴

Foi definido como resultado primário a proporção de doentes a atingir PASI 90 na fase de indução e a proporção de doentes com efeitos adversos graves. Como resultados secundários foram definidos: Proporção de doentes com PASI 75 na fase de indução; Proporção de doentes com *Physician Global Assessment* (PGA) de 0 ou 1 na fase de indução; Qualidade de vida medida por Escala validada (*Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Skindex*, *Psoriasis Disability Index* (PDI), ou *Psoriasis Symptom Inventory* (PSI) na fase de indução; A proporção de doentes com eventos adversos na fase de indução; Proporção de doentes com PASI 75 na semana 52; Proporção de doentes com PASI 90 na semana 52.

Aspetos metodológicos da meta-análise em rede

Foi definida a fase de indução como a avaliação realizada desde a semana 8 até à semana 24.

Foram extraídos dados demográficos e características clínicas que pudessem funcionar como modificadores de efeito (idade, sexo, peso, duração de doença, gravidade de doença, tratamentos prévios).

Modelo de efeitos fixos versus modelo de efeitos aleatórios

Foram realizadas comparações em pares para todos as intervenções e placebo, sempre que estavam disponíveis dois estudos. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios.

Inconsistência, heterogeneidade e transitividade

Foi avaliada inconsistência local e global através de abordagem em ansa e método de *side-splitting*.

Foi avaliado o viés de publicação com adaptação da avaliação por gráfico em funil.

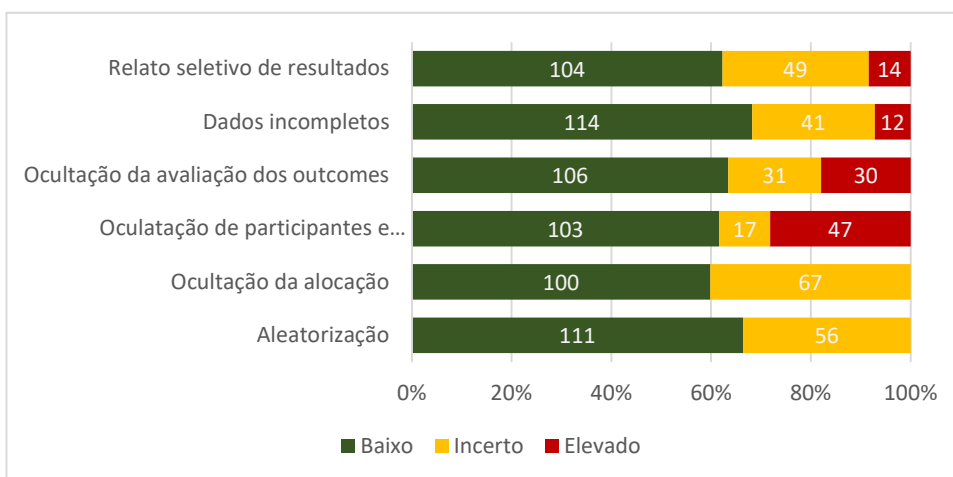
A heterogeneidade foi avaliada, na meta análise clássica, pela inspeção dos *forest plots* e através dos testes de Q e I². Foi realizado também o cálculo da heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância para avaliar a heterogeneidade estatística da meta-análise em rede. Quando possível foram investigadas possíveis causas de heterogeneidades em análises de subgrupos ou meta-regressões.

Foi planeada uma análise de subgrupos e meta-regressão para investigar potenciais fontes de heterogeneidade ou inconsistência durante a fase de indução (por ex. peso dos participantes, duração da psoríase, gravidade de base, tratamentos sistémicos prévios) mas não foi encontrada heterogeneidade ou inconsistência.

Foi realizada uma análise de sensibilidade aos dois resultados primários com base na dose do fármaco, risco de viés dos estudos, tamanho da amostra, tratamento de dados em falta, duração do estudo, tratamentos sistémicos prévios, analisando apenas fármacos aprovados pela EMA, efeitos adversos graves excluindo agudizações da psoríase.

Foi usada a ferramenta *Cochrane's Risk of bias* (RoB) para avaliar o risco de viés de cada estudo. Dois autores avaliaram de forma independente e um terceiro resolveu discordâncias.

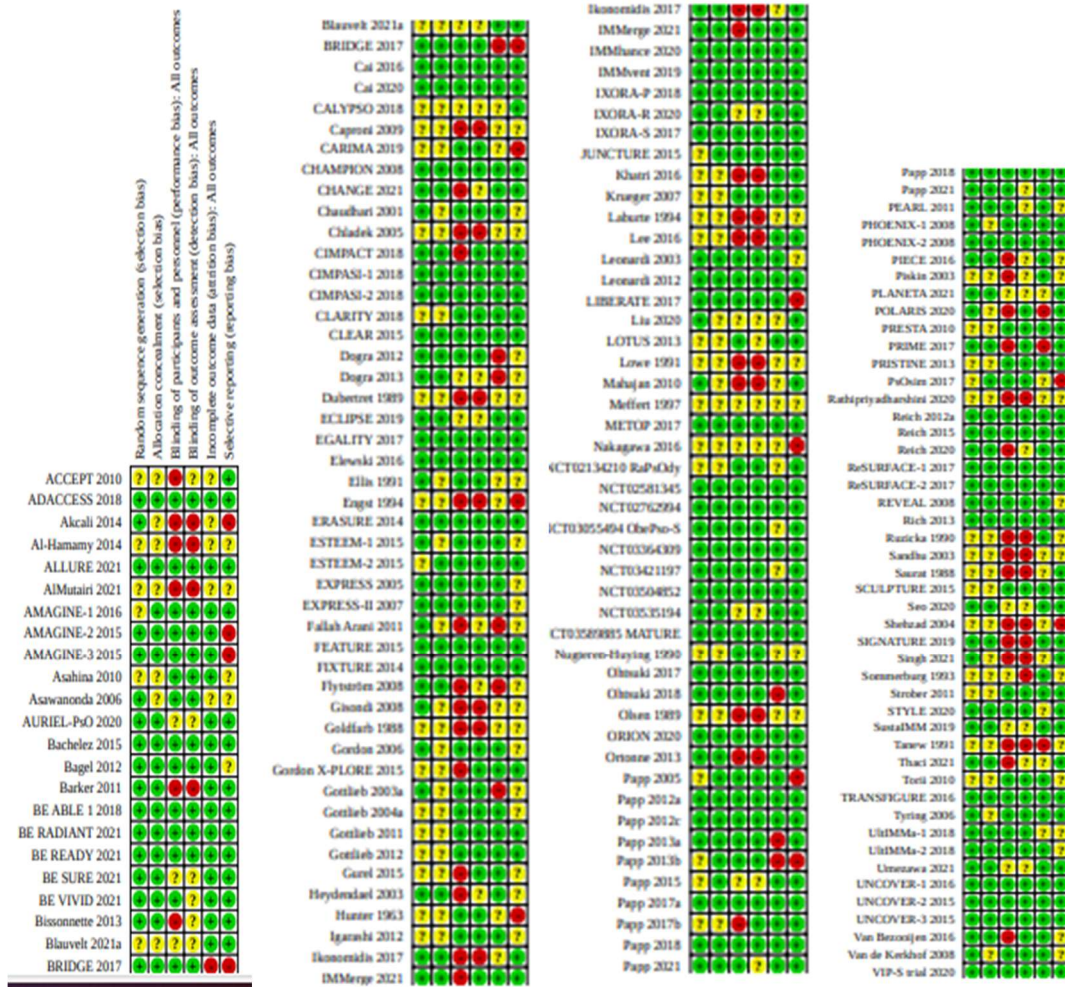
Não foram identificados nos diferentes estudos outras fontes de viés para além das elencadas nas figuras 2. e 3. Cerca de 52% dos estudos (n = 87) foram classificados, quanto ao risco de viés, como tendo baixo risco, 34% (n= 57) como tendo elevado risco e os restantes 16 % (n=23) como tendo risco incerto. De uma forma geral, pode considerar-se um risco globalmente baixo de viés, mas deve ser tido em conta o facto de cerca de 1/3 dos estudos terem risco de viés de *performance* incerto ou elevado (n=64), o que pode revestir-se de importância tendo em conta o carácter subjetivo da avaliação das medidas de eficácia.



Números dentro das barras são o número de estudos em cada situação.

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos.

Fonte: Extraído de referência 3(adaptado)



Verde: Baixo risco de viés. Amarelo: Risco de viés incerto. Vermelho: Alto risco

Figura 3. Risco de viés dos estudos incluídos.

Fonte: Extraído de referência 3.

A confiança em cada estimativa foi avaliada em seis domínios de acordo com a abordagem CINEMA (risco de viés intra-estudos, risco de viés entre estudos, *indirectiness*, imprecisão, heterogeneidade e incoerência). Cada domínio foi classificado como não sendo alvo de preocupações, como apresentando algumas preocupações ou tendo preocupações graves. Esta informações foi resumida para cada comparação como confiança alta, moderada, baixa ou muito baixa após ser descido um nível por cada domínio classificado como preocupação grave, 2/3 se o domínio do risco de viés intra-estudos apresentasse algumas preocupações e 1/3 por cada um dos restantes domínios classificado como algumas preocupações.

Apenas foi realizada a meta-análise quando os participantes, intervenções, comparadores e resultados foram julgados como semelhantes o suficiente. Foi avaliada a transitividade, de forma não quantitativa, pela análise da distribuição de características basais entre estudos. De forma a robustecer o princípio

de transitividade, foram excluídos da análise principal ensaios com co-intervenções e ensaios que incluíssem participantes naïves a tratamentos biológicos.

Características basais (heterogeneidade)

Os 133 estudos incluídos na meta-análise envolveram 52.531 participantes (89% do total da revisão). Por incluírem participantes naïves para tratamento biológico, 10 estudos, envolvendo 2.132 participantes (3,6% do total da revisão), não foram incluídos na análise principal da meta-análise em rede, por não ser possível assumir a plausibilidade da transitividade. No entanto, foram incluídos na análise de sensibilidade.

Aleatorização

Todos os estudos eram estudos aleatorizados. Contudo, na maior parte dos estudos não foi descrito o método de aleatorização.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra em cada estudo variou entre 10 e 1881 participantes (valor médio de 365 participantes).

Definições das medidas de resultado

As medidas de resultado primárias foram: A proporção de doentes que atingiram a depuração completa ou quase completa da pele (atingindo pelo menos PASI 90) e a proporção de participantes com efeitos adversos na fase de indução (8 a 24 semanas após aleatorização).

Das medidas de resultado relatadas, na **fase de indução** terapêutica (menos de 24 semanas), 135 estudos incluíram o PASI 90, 125 o PGA 0/1 e 141 o PASI 75. Setenta e quatro estudos avaliaram a variação na QoL, 94 aplicaram a variação do DLQI e 7 estudos usaram outros instrumentos (*Skindex*, PSI, EQ-5D5L, MGH-SFQ e PSS, todos com evidência de validação das escalas).

Na **fase de manutenção** terapêutica (52 semanas), 17 RCT reportaram o PASI 90 e 15 reportaram o PASI 75 aos 12 meses.

Relativamente às medidas de resultado de segurança, 126 estudos relataram o número de participantes com efeitos adversos (EA) (não o número de efeitos adversos) e 138 o número de EA graves. Estes

outcomes foram avaliados às 8 semanas por 6 estudos, às 10 semanas por 7 estudos, às 12 semanas por 77 estudos, às 13 semanas por 2 estudos, às 15 semanas por 1 estudo, às 16 semanas por 50 estudos, às 24 semanas por 18 estudos e às 26 semanas por 1 estudo. Em 4 estudos o ponto de avaliação não estava definido de forma clara e 1 estudo apenas apresentou um ponto de avaliação, pelas 52 semanas.

Análise estatística

Para cada comparação foram usados resultados dicotômicos com cálculo dos respectivos riscos relativos com intervalo de confiança de 95%.

Para variáveis contínuas foi usada a diferença estandardizada de médias com intervalo de confiança de 95%.

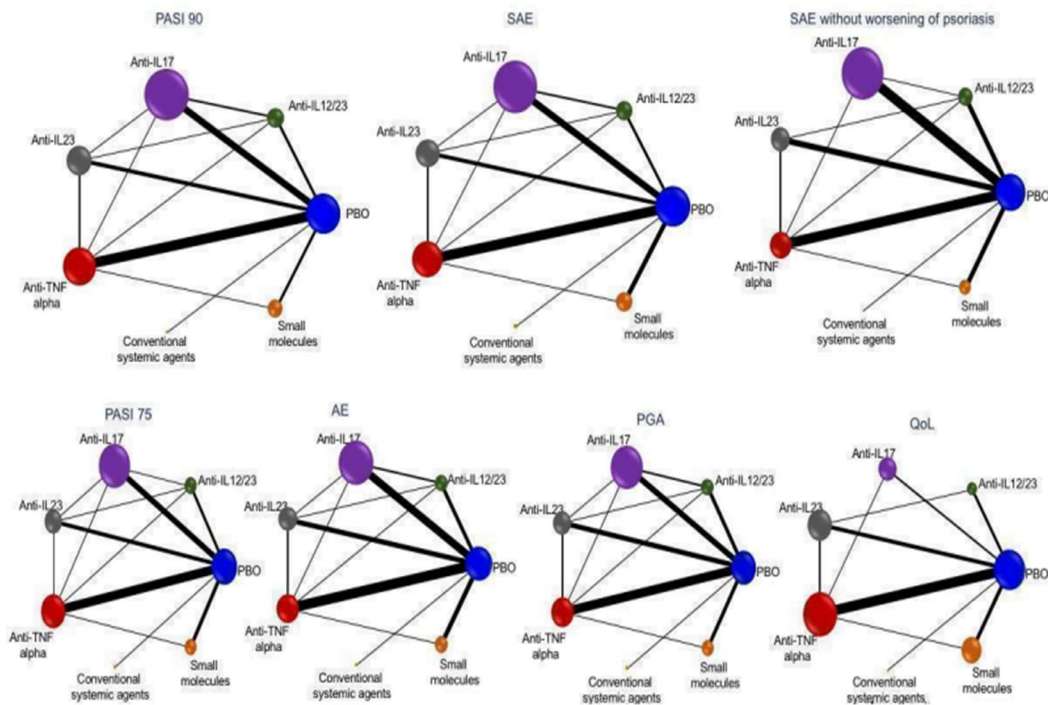
Para cada tratamento foram calculadas as probabilidades de ordenação através da *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA).

A unidade de análise primária foi o participante. Foram contactados os autores com pedido de dados em falta. Quando não foram fornecidos foi assumido que não houve melhoria (resultados de eficácia) ou que não experienciaram efeitos adversos (resultados de segurança). Foi realizada também análise de casos completos.

Eficácia

As figuras seguintes mostram as redes de evidência da meta-análise em rede e para as diferentes medidas de resultado avaliadas, quer ao nível de classe como do fármaco.

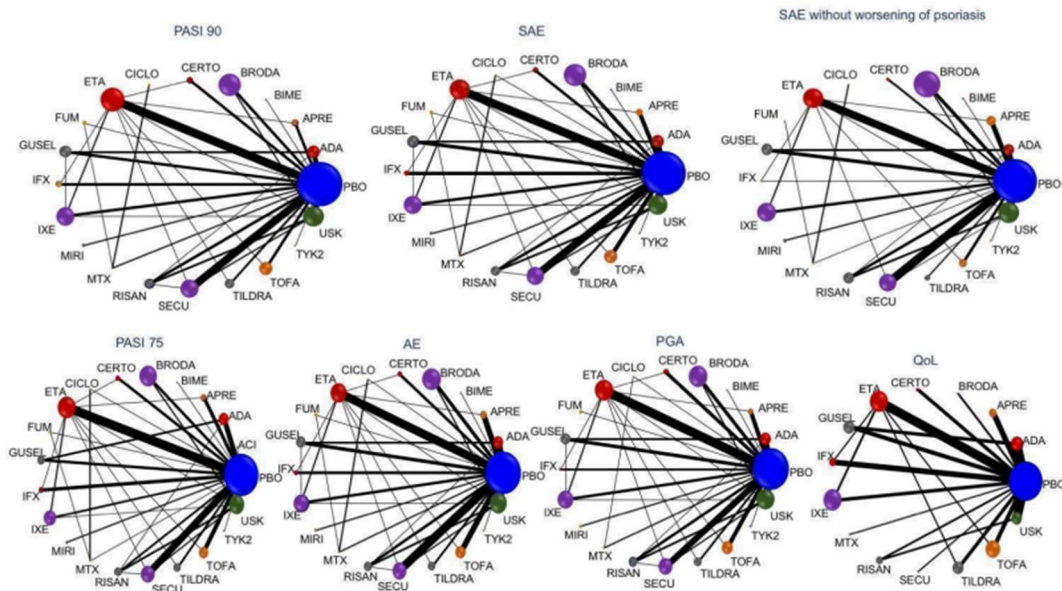
Bimzelx (Bimecizumab)



Legenda: AIL12/23: anti-IL12/23; AIL17: anti-IL17; AIL23: anti-IL23, ATA: anti-TNF alpha; CSA: non-biological conventional systemic agents; PBO: placebo; SM: small molecules AE: adverse events; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; QoL: quality of life; SAE: serious adverse events.

Figura 4: Rede de evidência para cada um dos outcomes ao nível da classe farmacológica

Fonte: Extraído da referência 3.



Legenda: ACI: acitretin; ADA: adalimumab; APRE: apremilast; BIME: bimecizumab; BRODA: brodalumab; CERTO: certolizumab; CICLO: ciclosporin; DEUCRAVA: deucravacitinib; ETA: etanercept; FUM: fumaric acid; IFX: infliximab; IXE: ixekizumab; GUSEL: guselkumab; MTX: methotrexate; NETA: netakimab; PBO: placebo; RISAN: risankizumab; SECU: secukinumab; SONELO: sonelokimab; TILDRA: tildrakizumab; USK: ustekinumab AE: adverse events; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; QoL: quality of life; SAE: serious adverse event..

Figura 5: Rede de evidência para cada um dos outcomes ao nível da substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3.

Fase de indução (entre as 8 e 24 semanas)

PASI 90 – outcome primário

Estes resultados derivam da análise de 92,7% dos participantes. A avaliação baseada em SUCRA para ranking dos fármacos revelou maior probabilidade de infliximab atingir PASI 90 contra placebo (RR 50,19, IC 95%: 20,92 a 120,45, SUCRA 95,6 (elevada certeza da evidência), seguido de bimecizumab (RR 30,27, IC 95%: 25,45 a 36,01, SUCRA 90 (elevada certeza da evidência) e de ixecizumab (RR 30,19, IC: 95% 25,38 a 35,93, SUCRA 89,6 (elevada certeza da evidência). No global, a heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância foi de 0.

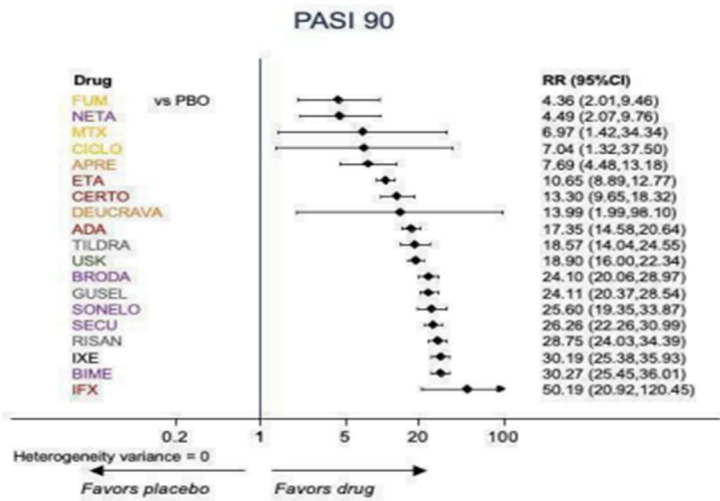


Figura 6: Gráfico de plot para PASI90 por substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3.

Tabela 4. Efeitos relativos para PASI 90 segundo estimativas da Meta-Análise em Rede

Referência Comparador	Bimecizumab RR (IC 95%)	Efeitos Absolutos Antecipados	<i>Certeza da evidência</i>
		880/1000	
Infliximab	0,60 (0,25 a 1,47)	443/1000	Moderada
Ixecizumab	1,00 (0,91 a 1,11)	422/1000	Moderada
Risancizumab	1,05 (0,95 a 1,17)	415/1000	Moderada
Secucinumab	1,15 (1,08 a 1,23)	360/1000	Elevada
Brodalumab	1,26 (1,12 a 1,41)	329/1000	Elevada
Guselcumab	1,26 (1,16 a 1,36)	388/1000	Elevada
Ustecinumab	1,60 (1,48 a 1,73)	258/1000	Elevada
Tildracizumab	1,63 (1,26 a 2,10)	256/1000	Elevada
Adalimumab	1,75 (1,59 a 1,91)	267/1000	Elevada
Etanercept	2,84 (2,50 a 3,22)	146/1000	Elevada
Placebo	30,27 (25,5 a 36,0)	25/1000	Elevada

Ordem dos fármacos representa a ordem do ranking de benefício primário. RR superiores a 1 favorecem o bimecizumab. A *certeza da evidência* foi avaliada com recurso à ferramenta CINeMA, podendo assumir 4 valores: Elevada, Moderada, Baixa e Muito Baixa). Os resultados significativos estão apresentados a negrito.

Fonte: Extraído da referência 3 (adaptado).

PASI 75

Os resultados derivam da análise de 93,7% dos participantes. A avaliação baseada em SUCRA para ranking dos fármacos revelou maior probabilidade de infliximab atingir PASI 75 contra placebo (RR 18,05, IC 95%: 11,96 a 27,33, SUCRA 96,8), seguido de ixecizumab (RR 13,86, IC 95%: 12,19 a 15,76, SUCRA 88,4) e de risancizumab (RR 13,72, IC 95%: 12,19 a 15,44). Bimecizumab aparece posicionado em quarto lugar (RR 13,70, IC 95%: 12,08 a 15,53, SUCRA 87,4). No global, a heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância foi de 0.

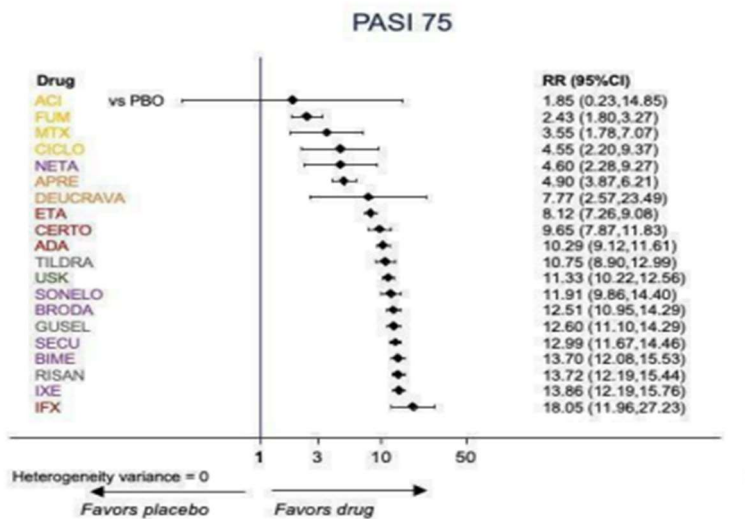


Figura 7: Gráfico de plot para PASI75 por substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3.

Tabela 5. Efeitos relativos para PASI75 segundo estimativas da Meta-Análise em Rede.

Referência	Bimecizumab RR (IC 95%)
Comparador	
Infliximab	0,76 (0,50 a 1,16)
Ixecizumab	0,99 (0,86 a 1,12)
Risancizumab	1,0 (0,89 a 1,11)
Secucinumab	1,05 (0,97 a 1,15)
Guselcumab	1,09 (0,97 a 1,22)
Brodalumab	1,10 (0,96 a 1,25)
Ustecinumab	1,21 (1,10 a 1,32)
Tildracizumab	1,27 (1,04 a 1,55)
Adalimumab	1,33 (1,20 a 1,48)
Etanercept	1,69 (1,49 a 1,90)
Placebo	13,70 (12,08 a 15,53)

Ordem dos fármacos representa a ordem do ranking de benefício primário. RR superiores a 1 favorecem o bimecizumab. Os resultados significativos estão apresentados a negrito.

Fonte: Extraído de referência 3 (adaptado.)

PGA 0 ou 1

Os resultados derivam da análise de 91,5% dos participantes. A avaliação baseada em SUCRA para ranking dos fármacos revelou maior probabilidade do bimecizumab atingir PGA 0/1 contra placebo (RR 15,35, IC 95%: 12,83 a 18,38, SUCRA 91,1). No global, a heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância foi de 0,01.

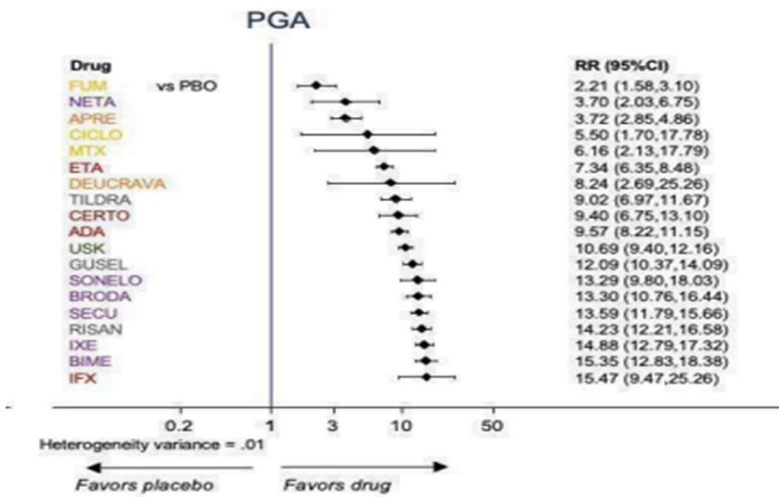


Figura 8: Gráfico de plot para PGA por substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3 (adaptado).

Tabela 6: Efeitos relativos para PGA segundo estimativas da Meta-Análise em Rede.

Referência	Bimecizumab RR (IC 95%)
Comparador	
Ixecizumab	1,03 (0,86 a 1,24)
Infliximab	0,9 (0,59 a 1,66)
Risancizumab	1,08 (0,90 a 1,30)
Secucinumab	1,13 (0,97 a 1,32)
Brodalumab	1,15 (0,92 a 1,45)
Guselcumab	1,27 (1,06 a 1,53)
Ustecinumab	1,44 (1,23 a 1,68)
Adalimumab	1,60 (1,34 a 1,92)
Tildracizumab	1,70 (1,28 a 2,27)
Etanercept	2,09 (1,73 a 2,53)
Placebo	15,35 (12,83 a 18,38)

Ordem dos fármacos representa a ordem do ranking de benefício primário. RR superiores a 1 favorecem o bimecizumab. Os resultados significativos estão apresentados a negrito.

Fonte: Extraído de referência 3 (adaptado).

QoL por escala validada

Os resultados derivam da análise de 54,6% dos participantes. A avaliação baseada em SUCRA para ranking dos fármacos revelou maior probabilidade de ixecizumab ser o fármaco mais eficaz na melhoria da QoL contra placebo (*standardised mean difference* -SMD -1,76, IC 95%: -2,04 a -1,49, SUCRA 94,7), seguido de risancizumab (SMD -1.77, IC 95%: -2,16 a -1,39, SUCRA 94,4), de ustecinumab (SMD -1,39, IC 95% -1,61 a -1,16, SUCRA 73,4), de secucinumab (SMD -1,40, IC 95%: -1,90 a -0,91, SUCRA 72,2) e de

Bimzelx (Bimecizumab)

tildracizumab (SMD -1,35, IC 95%: -1,68 a -1,03, SUCRA 69,9). Bimecizumab aparece posicionado em sexto lugar (SMD -1,34, IC 95%: -1,96 a -0,72, SUCRA 66,9). No global, a heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância foi de 0,08.

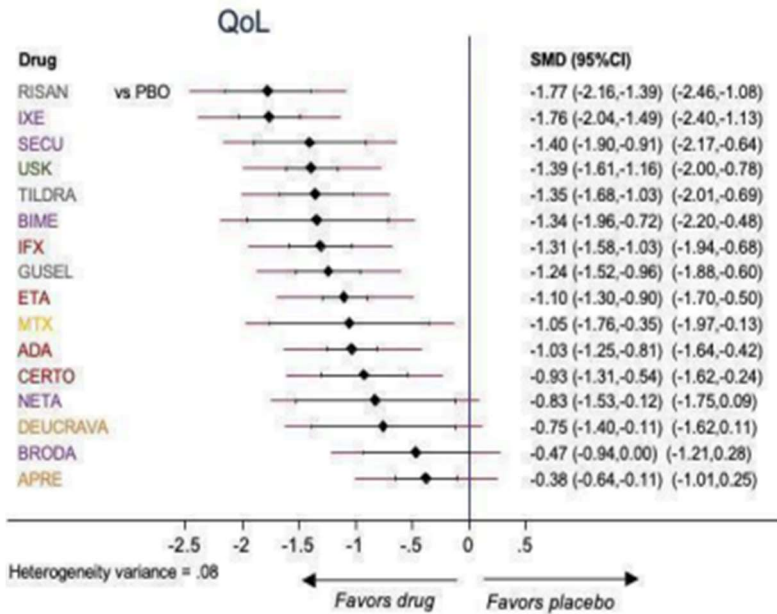


Figura 9: Gráfico de plot para QoL por substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3.

Tabela 7. Efeitos relativos para QoL segundo estimativas da Meta-Análise em Rede.

Referência	Bimecizumab SMD (IC 95%)
Comparador	
Ixecizumab	0,42 (-0,26 a 1,10)
Infliximab	-0,03 (-0,71 a 0,65)
Risancizumab	0,43 (-0,30 a 1,16)
Secucinumab	0,06 (-0,73 a 0,86)
Brodalumab	-0,87 (-1,65 a -0,09)
Guselcumab	-0,10 (-0,75 a 0,55)
Ustecinumab	0,05 (-0,61 a 0,71)
Adalimumab	-0,31 (-0,89 a 0,27)
Tildracizumab	0,01 (-0,69 a 0,72)
Etanercept	-0,24 (-0,90 a 0,41)
Placebo	-1,34 (-1,96 a -0,72)

Ordem dos fármacos representa a ordem do ranking de benefício primário. SMD inferiores a 0 favorecem o bimecizumab. Os resultados significativos estão apresentados a negrito.

Fonte: Extraído de referência 3 (adaptado).

Fase de manutenção (às 52 semanas)

PASI 90 – *outcome* primário

Não foi realizada meta-análise em rede para esta medida de resultado às 52 semanas, devido ao reduzido número de estudos. Foram realizadas, no entanto, comparações emparelhadas. Bimecizumab, mostrou maior eficácia em comparação com ustecinumab (apenas estudo BE-VIVID, com risco de viés incerto na ocultação dos resultados, RR 1,47, IC 95%: 1,27 a 1,70) e em comparação com secucinumab (apenas estudo BE-RADIANT 2021, com baixo risco de viés, RR 1,19, IC 95%: 1,09 a 1,28).

PASI 75

Não foi realizada meta-análise em rede para esta medida de resultado às 52 semanas devido ao reduzido número de estudos. Foram realizadas, no entanto, comparações emparelhadas. Bimecizumab, mostrou maior eficácia em comparação com secucinumab (apenas estudo BE-RADIANT 2021, com baixo risco de viés, RR 1,09, IC 95%: 1,02 a 1,16).

Segurança

Fase de indução (entre as 8 e 24 semanas)

Eventos Adversos Graves

Os resultados derivam da análise de 93,4% dos participantes. A avaliação baseada em SUCRA para ranking dos fármacos revelou maior probabilidade de metotrexato ter melhor desempenho quanto a EA graves contra placebo (RR 0,08, IC 95%: 0,01 a 0,68, SUCRA 97,2, elevada certeza da evidência), seguido de bimecizumab (RR 0,52, IC 95%: 0,25 a 1,09, SUCRA 80,4, moderada certeza da evidência) e de risancizumab (RR 0,73, IC 95%: 0,47 a 1,13, SUCRA 66,9, moderada certeza da evidência). No global, a heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância foi de 0.

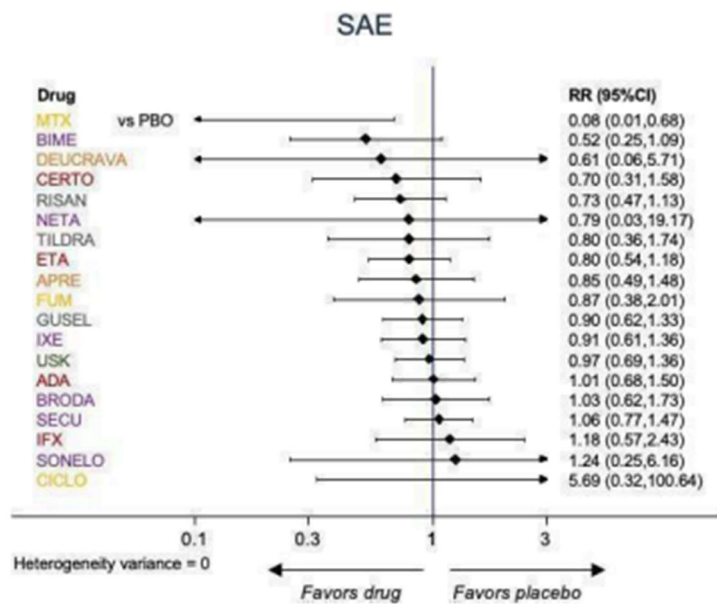


Figura 10. Gráfico de plot para EA graves por substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3.

Eventos Adversos (exceto graves) na fase de indução (entre as 8 e as 24 semanas)

Os resultados derivam da análise de 88,5% dos participantes. A avaliação baseada em SUCRA para ranking dos fármacos revelou maior probabilidade de tildracizumab ter melhor desempenho quanto a EA contra placebo (RR 0,93, IC 95%: 0,82 a 1,04, SUCRA 93,5), seguido de certolizumab (RR 1,01, IC 95%: 0,89 a 1,15, SUCRA 86,6) e de placebo (SUCRA 85,4). No global, a heterogeneidade estimada pelo parâmetro da variância foi de 0.

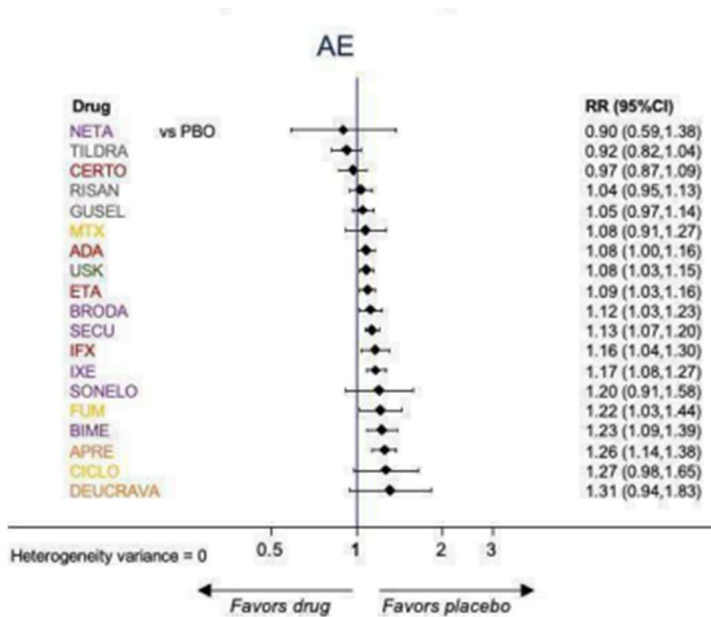


Figura 11. Gráfico de plot para EA por substância ativa

Fonte: Extraído da referência 3.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1: Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistêmica em que o tratamento não biológico é apropriado

Não foram submetidos dados para avaliar esta subpopulação.

Subpopulação 2: Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistêmica, em que o tratamento sistêmico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado.

Salienta-se que foram excluídos os estudos que incluíam apenas doentes nãive para terapêutica biológica, com o objetivo de não prejudicar o pressuposto de transitividade. Foram, no entanto, incluídos em análise de sensibilidade que mostrou uma heterogeneidade de 0 para as medidas de resultado primárias (PASI 90 e EA graves).

Escala de qualidade de vida validada (geral, ou específica da doença ex. CDLQI) – crítica, 9

Esta foi uma medida de resultado secundária da NMA, pelo que não foi avaliado quanto à certeza da evidência. O resultado da meta-análise em rede deriva das diferenças médias estandardizadas verificadas nos estudos primários e referentes a diferentes escalas de avaliação (*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Skindex*, *Psoriasis Disability Index (PDI)*, e *Psoriasis Symptom Inventory (PSI)*), pelo que é difícil inferir quanto à significância clínica das diferenças encontradas. Para além disso, os estudos que contribuíram com dados para avaliar este resultado apenas incluem 54,6% do total de doentes incluídos na NMA. A avaliação diz respeito à fase de indução terapêutica (entre as 8 e as 24 semanas). O bimecizumab foi estatisticamente superior ao brodalumab (DME -0.87, IC 95% -1,65,-0,09), sem ter mostrado diferença estatística face aos restantes comparadores selecionados.

Melhoria de lesões cutâneas (PASI 75, PASI 90, PASI 100) – crítica, 9

Atingir PASI 90 na fase de indução (entre as 8 e as 24 semanas) foi uma medida de resultado primária da NMA. Bimecizumab foi superior a secucinumab, brodalumab, guselcumab, ustecinumab, tildracizumab, adalimumab e etanercept (elevada certeza da evidência) e não mostrou diferença face a risancizumab, ixecizumab e infliximab (moderada certeza da evidência).

Atingir PASI 75 na fase de indução foi avaliado pela NMA como medida de resultado secundária, pelo que os resultados devem ser encarados como exploratórios. O bimecizumab foi superior ao ustecinumab, tildracizumab, adalimumab e etanercept. Não mostrou diferença face ao risancizumab, secucinumab, brodalumab, ixecizumab, guselcumab e infliximab.

Atingir o PASI 100 não foi avaliado em nenhum dos estudos considerados para avaliação.

Pele limpa ou quase limpa (PGA 0/1) – crítica, 7

Atingir PGA 0 ou 1 foi avaliado pela NMA como uma medida de resultado secundária, pelo que os resultados devem ser encarados como meramente exploratórios. Bimecizumab foi superior ao guselcumab, ustecinumab, tildracizumab, adalimumab e etanercept. Não mostrou diferença face ao risancizumab, secucinumab, brodalumab, ixecizumab e infliximab.

Melhoria de lesões cutâneas (outras escalas ou cut-off) - importante, 6

Na fase de manutenção, às 52 semanas, não foi realizada meta-análise em rede para as medidas de resultado PASI 90 e PASI 75, devido ao reduzido número de estudos. Foram realizadas apenas comparações emparelhadas.

PASI 90: Bimecizumab, mostrou maior eficácia em comparação com ustecinumab (apenas estudo BE-VIVID, com risco de viés incerto na ocultação dos resultados, RR 1,47, IC 95%: 1,27 a 1,70) e em comparação com secucinumab (apenas estudo BE-RADIANT 2021, com baixo risco de viés, RR 1,19, IC 95%: 1,09 a 1,28);

PASI 75: Bimecizumab, mostrou maior eficácia em comparação com secucinumab (apenas estudo BE-RADIANT 2021, com baixo risco de viés, RR 1,09, IC 95%: 1,02 a 1,16).

Rapidez de resposta – importante, 5

Não foram reportados dados comparativos para rapidez de resposta.

Mortalidade relacionada com o tratamento – crítica, 9

A mortalidade não foi avaliada de forma isolada pela NMA, mas incluída no grupo de eventos adversos graves. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre o bimecizumab e os comparadores selecionados.

Descontinuação por reações adversas – crítica, 8

Não foram reportados dados comparativos para descontinuação por eventos adversos.

Infeções oportunistas – crítica, 8

Não foram reportados dados comparativos para infeções oportunistas.

Eventos adversos graves - crítica, 7

Os efeitos adversos graves foram avaliados pela NMA e não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre bimecizumab e os comparadores selecionados (moderada certeza de evidência). De notar que a mortalidade foi incluída neste conjunto de dados.

Eventos adversos globais – importante, 6

O total de efeitos adversos não foi avaliado pela NMA, mas antes os efeitos adversos exceto os graves, como *outcome* secundário, pelo que não foi avaliada a certeza da evidência. Assim, os resultados devem ser interpretados como exploratórios. Bimecizumab foi superior ao guselcumab, ustecinumab, tildracizumab e adalimumab. Não mostrou diferença face ao brodalumab, secucinumab, etanercept, risancizumab, ixecizumab e infliximab.

7. Qualidade da evidência submetida

A meta-análise em rede apresenta uma metodologia adequada, contudo existe alguma heterogeneidade nas populações incluídas nos estudos, quer nas características demográficas dos doentes, quer mesmo devido ao facto de terem sido utilizados diferentes critérios para definir a severidade da psoríase em placas e da estabilidade da doença previamente à randomização. Esta heterogeneidade é espectável dado o elevado número de estudos incluídos na análise. A qualidade da evidência foi assim classificada como moderada

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Comparativamente com placebo, a terapêutica biológica com infliximab, ixecizumab, risancizumab, bimecizumab, secucinumab, guselcumab e brodalumab, foi a mais efetiva para atingir um PASI 90 em doentes com psoríase moderada a grave (elevada certeza de evidência).

A evidência desta NMA é limitada à terapêutica de indução (avaliação das medidas de resultado às 8 e até às 24 semanas após a randomização), não sendo suficiente para a avaliação de medidas de resultado a longo prazo, dado tratar-se de uma doença crónica). Adicionalmente, para algumas das intervenções,

o número de estudos incluído é baixo, e a faixa etária relativamente jovem (média de idades de 45 anos) com elevada gravidade da doença (PASI 20 no basal), não condiz com o padrão habitual dos doentes na prática clínica.

Não foram encontradas diferenças significativas entre qualquer uma das intervenções e placebo relativamente ao risco de EA graves. No entanto salienta-se, que a análise de EA graves se baseia num número muito baixo de eventos, com certeza de evidência baixa a moderada, para todas as comparações. Assim, os resultados devem ser analisados com precaução, gerando incerteza no ranking.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de bimecizumab no “tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica”.

Considera-se que, relativamente a avaliação do benefício adicional de bimecizumab na subpopulação 1 “Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistémica em que o tratamento não biológico é apropriado” e face aos comparadores metotrexato, acitretina, ciclosporina, não foi possível a avaliação, por não terem sido submetidos dados pelo TAIM.

Na subpopulação 2 “Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistémica, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contraindicado”, e face aos comparadores adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, ixecizumab, brodalumab, guselcumab, risancizumab e tildracizumab, existe indicação de não inferioridade de bimecizumab, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Na NMA, bimecizumab mostrou benefício na melhoria de lesões cutâneas (PASI75, PASI 90) relativamente a secucinumab, brodalumab, guselcumab, ustecinumab, tildracizumab, adalimumab e etanercept. Não mostrou diferença face a risancizumab, ixecizumab e infliximab.

Bimecizumab mostrou benefício na obtenção de pele limpa ou quase limpa (PGA 0/1) relativamente a guselcumab, ustecinumab, tildracizumab, adalimumab e etanercept. Não mostrou diferença face a risancizumab, secucinumab, brodalumab, ixecizumab e infliximab.

Relativamente à medida de resultado de avaliação da qualidade de vida por escala validada (ex. DLQI), (DME -0,87, IC 95% -1,65,-0,09), sem ter mostrado diferença estatística face aos restantes comparadores selecionados.

Nas medidas de segurança bimecizumab não apresentou dano adicional relativamente aos comparadores.

Recomenda-se o financiamento de bimecizumab na subpopulação 2.

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.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de bimecizumab no “tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos para terapêutica sistémica”. Concluiu-se que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de bimecizumab em relação aos comparadores adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, ixecizumab, brodalumab, guselcumab risancizumab e tildracizumab. Contudo, considera-se que existe efeito benéfico do fármaco, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular da AIM.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Bimecizumab). INFARMED IP. 11 de setembro de 2023

BIMEKIZUMAB no tratamento da psoríase em placas moderada ou grave, UCB Pharma, 09/02/2022

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 5. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub5.