

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SKYRIZI (RISANCIZUMAB)

Tratamento de 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.

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

30/12/2019

Skyrizi (risancizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/12/2019

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): risancizumab

Nome do medicamento: Skyrizi

Apresentação(ões):

2 unidades, solução injetável em seringa pré-cheia, 75mg/0,83ml, com o n.º de Registo 5771233

Titular da AIM: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Skyrizi (risancizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de 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, concluindo-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Skyrizi (risancizumab) é inferior ao custo da terapêutica com ixecizumab.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A psoríase em placas é uma doença cutânea inflamatória crónica de etiologia desconhecida. A prevalência da psoríase em todo o mundo varia entre 2% e 3%, o que representa cerca de 125 milhões de pessoas. 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 (38.410 a 42.678 doentes).

A psoríase em placas tem um impacto negativo significativo no doente e na sociedade. Estes doentes têm um risco aumentado de desenvolver outras doenças sistémicas, nomeadamente cardiometabólicas e uma maior prevalência de comorbilidades comparativamente com a população em geral. 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; 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. O excesso de mortalidade associada à psoríase pode resultar de comorbilidades, 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 na função física, psicológica 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*.

Skyrizi (risancizumab)

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 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 exigentes 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 passível 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 a doentes continua a revelar que o subtratamento é um problema significativo, sendo que muitos não recebem os tratamentos adequados à gravidade e extensão da sua doença. Os doentes também continuam a expressar insatisfação relativamente às terapêuticas existentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O risancizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado de alta afinidade, que se liga de forma seletiva à subunidade p19 da interleucina 23 (IL-23) humana, bloqueando assim a montante a atividade biológica do eixo IL-23/IL-17. A sinalização IL-23/Th17 é fundamental na patogénese da psoríase. O efeito primário do bloqueio da IL-23 resulta na inibição da diferenciação e sobrevivência de linfócitos Th17 patogénicos na pele.

Nos modelos in vitro, o risancizumab demonstrou inibir a bioatividade da IL-23, interrompendo a fosforilação do STAT 3 e a indução da IL-17 dependentes da IL-23.

As opções atualmente disponíveis no nosso país para tratamento da psoríase em placas incluem: tratamentos tópicos, fototerapia, terapêutica sistémica convencional (acitretina, metotrexato, ciclosporina) e terapêutica sistémica biológica (adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab).

Skyrizi (risancizumab)

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 carcinogénico cutâneo. Para além disso, obriga os doentes a um dispêndio de tempo muito significativo.

A terapêutica sistémica convencional, incluindo o metotrexato, ciclosporina e acitretina, raramente proporcionam aos doentes com psoríase moderada a grave o melhor benefício e, em alguns casos, não é recomendada como terapêutica de manutenção devido às reações adversas (ciclosporina).

Os agentes biológicos disponíveis, incluindo os antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept e infliximab), antagonistas da IL-12/IL-23 (ustecinumab) e antagonistas da IL-17 (secucinumab, ixecizumab, brodalumab), têm geralmente uma eficácia superior às terapêuticas sistémicas convencionais. No entanto, é importante referir que a maioria dos doentes não atinge, ainda assim, uma resposta elevada (PASI 90) com a maioria dos agentes biológicos, sendo que apenas uma minoria consegue uma resolução completa das lesões da pele. Outras limitações têm a ver com um início de ação lento e/ou a diminuição de eficácia ao longo do tempo e, ainda, com questões de segurança específicas de cada medicamento.

As principais razões para abandono do tratamento por parte dos doentes 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.

Antes da introdução da terapêutica biológica, considerava-se como improvável a obtenção de uma resolução completa (PASI 100) das lesões cutâneas dos doentes com psoríase moderada a grave, sem que se levantassem problemas de segurança. Assim sendo, era razoável ter como objetivo de tratamento uma melhoria de 50% das lesões (PASI 50). Com o aparecimento de tratamentos mais eficazes, PASI 75 passou a ser uma resposta expectável, quer para os doentes, quer para os médicos. 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 PASI 90. Ainda

Skyrizi (risancizumab)

assim, nem todos os doentes atingem um adequado controlo 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, com novos mecanismos de ação, 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.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1 Intervenção, Comparadores selecionados e subpopulações

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistémica em que o tratamento não biológico é apropriado	Risancizumab	<ul style="list-style-type: none">• <i>Metotrexato</i>• <i>Acitretina</i>• <i>Ciclosporina</i>
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 contra-indicado	Risancizumab	<ul style="list-style-type: none">• <i>Adalimumab</i>• <i>Etanercept</i>• <i>Infliximab</i>• <i>Ustekinumab</i>• <i>Secucinumab</i>• <i>Ixecizumab</i>• <i>Brodalumab</i>

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

3.2 Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<i>Risancizumab</i> – 150 mg administrado por via subcutânea na semana 0, 4 e posteriormente a cada 12 semanas Duração da terapêutica - crónica.
----------------------	--------------------------	---

Skyrizi (risancizumab)

Medicamento comparador	<p>Metotrexato – 10 a 25 mg (máximo 30 mg) administrado por via oral ou subcutânea 1x/semana: deve associar-se ácido fólico na dose semanal de 5 -15 mg. Necessidade de monitorização regular da função hepática e contraindicado na doença hepática crónica. Necessidade de redução da dose em doentes com <i>clearance</i> da creatinina diminuída. Não deve ser usado se depuração da creatinina inferior a 50 ml/min.</p> <p>Duração da terapêutica - crónica</p> <p>Acitretina – 25 mg por dia administrado por via oral podendo a dose ser posteriormente aumentada até um máximo de 75 mg/dia</p> <p>Duração da terapêutica - crónica</p> <p>Ciclosporina - 2.5 a 5 mg/kg por dia administrado por via oral</p> <p>Duração da terapêutica - em geral utilizada de forma intermitente por períodos de 12-16 semanas (máximo 2 anos)</p> <p>Adalimumab – 80 mg administrado por via subcutânea na semana 0 e depois 40 mg a cada 2 semanas, uma semana após a dose inicial</p> <p>Duração da terapêutica – crónica</p> <p>Etanercept – 50 mg administrado por via subcutânea 1x/semana</p> <p>Duração da terapêutica: até ser alcançada remissão, até 24 semanas; em alguns doentes pode ser apropriado continuar terapêutica para além das 24 semanas</p> <p>Infliximab – 5 mg/Kg administrado por via endovenosa na semana 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas (para um peso médio de 70 Kg significa 350 mg de infliximab)</p> <p>Duração da terapêutica: crónica</p> <p>Ustekinumab – 45 mg administrado por via subcutânea na semana 0 e 4 e depois a cada 12 semanas; em doentes com peso corporal >100 Kg a dose recomendada é de 90 mg neste mesmo esquema de administração. Duração da terapêutica: crónica</p> <p>Secucinumab – 300 mg administrado por via subcutânea na semana 0, 1, 2, 3, 4 e depois mensalmente</p> <p>Duração da terapêutica: crónica</p> <p>Ixecizumab – 160 mg administrado por via subcutânea na semana 0, seguido de 80 mg na semana 2, 4, 6, 8, 10, 12 e depois a cada 4 semanas</p> <p>Duração da terapêutica: crónica</p> <p>Brodalumab – 210 mg administrado por via subcutânea na semana 0, 1, 2 e depois a cada 2 semanas</p> <p>Duração da terapêutica: crónica</p>
-------------------------------	---

Skyrizi (risancizumab)

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não se aplica
	Medicamento comparador	Não se aplica.

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Melhoria das lesões cutâneas (por ex: PASI 90, PASI 100)	Crítico
Pele limpa ou quase limpa (sPGA 0/1)	Crítico
Qualidade de vida (por ex: DLQI)	Crítico
Rapidez de resposta	Importante
Medidas de Segurança	
Taxa de reações adversas	Importante
Taxa de reações adversas graves	Crítico
Taxa de descontinuação por reações adversas	Crítico
Reações no local da injeção	Importante
Taxa de infeções oportunistas	Importante
Mortalidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos incluídos na análise

Estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2⁽¹⁾

Skyrizi (risancizumab)

Estudos de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação e controlados por placebo e ustecinumab, para avaliar a eficácia e segurança de risancizumab em doentes com psoríase em placas crónica moderada a grave.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes adultos com psoríase em placas crónica moderada a grave, estável (≥ 6 meses), com ou sem artrite psoriática com um envolvimento de uma área de superfície corporal $\geq 10\%$, com um Índice de Severidade de Área da Psoríase (PASI) ≥ 12 e um score de Avaliação Global do Médico (sPGA) ≥ 3 . Os doentes tinham que ser candidatos a terapêutica sistémica ou fototerapia e elegíveis para ustecinumab.

A tabela 3 mostra a lista completa de critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

Tabela 3 – Critérios de Inclusão e Exclusão

Inclusion criteria
<ol style="list-style-type: none">1. Male or female patients. Women of childbearing potential* must be ready and able to use highly effective methods of birth control per ICH M3(R2) that result in a low failure rate of less than 1% per year when used consistently and correctly. A list of contraception methods meeting these criteria is provided in the patient information. *Women of childbearing potential are defined as:<ul style="list-style-type: none">• having experienced menarche and are• not postmenopausal (12 months with no menses without an alternative medical cause) and are• not permanently sterilised (e.g., tubal occlusion, hysterectomy, bilateral oophorectomy or bilateral salpingectomy)2. Age ≥ 18 years at screening.3. Have a diagnosis of chronic plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis) for at least 6 months before the first administration of study drug. Duration of diagnosis may be reported by the patient.4. Have stable moderate to severe chronic plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis at both Screening and Baseline (Randomization):<ol style="list-style-type: none">a. Have an involved BSA $\geq 10\%$ andb. Have a PASI ≥ 12 andc. Have a sPGA score of ≥ 35. Must be candidates for systemic therapy or phototherapy for psoriasis treatment, as assessed by the investigator.6. Must be a candidate for treatment with ustekinumab according to local label.7. Signed and dated written informed consent prior to admission to the study in accordance with GCP and local legislation.

Exclusion criteria

1. Patients with
 - a. non-plaque forms of psoriasis (including guttate, erythrodermic, or pustular)
 - b. current drug-induced psoriasis (including an exacerbation of psoriasis from beta blockers, calcium channel blockers, or lithium)
 - c. active ongoing inflammatory diseases other than psoriasis and psoriatic arthritis that might confound trial evaluations according to investigator's judgment.
2. Previous exposure to BI 655066.
3. Currently enrolled in another investigational study or less than 30 days (from screening) since completing another investigational study (participation in observational studies is permitted).
4. Previous exposure to ustekinumab.
5. Use of any restricted medication or any drug considered likely to interfere with the safe conduct of the study.
 - a. Guselkumab or tildrakizumab not allowed before or during trial participation
 - b. Briakinumab or secukinumab 6 months prior to randomization
 - c. Brodalumab or ixekizumab 4 months prior to randomization
 - d. Adalimumab, infliximab, or investigational products for psoriasis (non-biologics) 12 weeks prior to randomization
 - e. Etanercept or live virus vaccinations 6 weeks prior to randomization
 - f. Any investigational device or products (excluding psoriasis products), other systemic immunomodulating treatments (e.g. methotrexate, cyclosporine A, corticosteroids [No restriction on corticosteroids with only a topical effect, e.g. inhalative corticosteroids to treat asthma or corticosteroid drops used in the eye or ear], cyclophosphamide, tofacitinib, apremilast), other systemic psoriasis treatment (e.g. retinoids, fumarates, any other drug known to possibly benefit psoriasis), or phototherapy (e.g. PUVA) 30 days prior to randomization
 - g. Phototherapy (e.g. UVA, UVB), topical treatment for psoriasis or any other skin condition (e.g. corticosteroids [Exception: Topical steroids of US class 6 (mild, such as desonide) or US class 7 (least potent, such as hydrocortisone) for use on the face, axilla, and/or genitalia with a restriction of use within 24 hours prior to trial visit in which PASI is assessed], vitamin D analogues, vitamin A analogues, pimecrolimus, retinoids, salicylvaseline, salicylic acid, lactic acid, tacrolimus, tar, urea, andanthralin, -hydroxy, fruit acids) 14 days prior to randomization
6. Major surgery performed within 12 weeks prior to randomization or planned within 12 months after screening (e.g. hip replacement, aneurysm removal, stomach ligation).
7. Known chronic or relevant acute infections including active tuberculosis, HIV or viral hepatitis; QuantiFERON® TB test or PPD (purified protein derivative) skin test will be performed according to local labelling for comparator products. If the result is positive, patients may participate in the study if further work up (according to local practice/guidelines) establishes conclusively that the patient has no evidence of active tuberculosis. If presence of latent tuberculosis is established, then treatment should have been initiated and maintained according to local country guidelines.
8. Any documented active or suspected malignancy or history of malignancy within 5 years prior to screening, except appropriately treated basal or squamous cell carcinoma of the skin or in situ carcinoma of uterine cervix.
9. Evidence of a current or previous disease, medical condition (including chronic alcohol or drug abuse) other than psoriasis, surgical procedure (i.e., organ transplant), medical examination finding (including vital signs and ECG), or laboratory value at the screening visit outside the reference range that is in the opinion of the investigator, is clinically significant and would make the study participant unreliable to adhere to the protocol or to complete the trial, compromise the safety of the patient, or compromise the quality of the data.
10. History of allergy/hypersensitivity to a systemically administered biologic agent or its excipients.
11. Women who are pregnant, nursing, or who plan to become pregnant while in the trial.
12. Previous enrolment in this trial.

Skyrizi (risancizumab)

Desenho do estudo

A figura 1 mostra o desenho dos estudos.

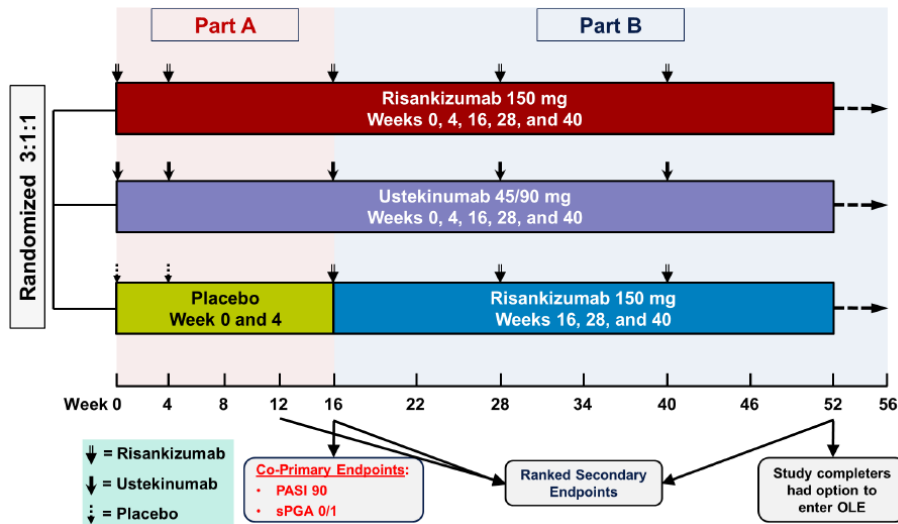


Figura 1 – Desenho dos estudos

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 3:1:1 para receber tratamento com risancizumab, ustecinumab ou placebo. A randomização foi estratificada de acordo com o peso (≤ 100 Kg vs > 100 Kg) e exposição prévia a inibidores do TNF (sim ou não).

Outcomes de eficácia

Os outcomes primários de eficácia são a proporção de doentes que atingem PASI 90 e sPGA de 0 ou 1 na semana 16. A tabela 4 mostra a sequência de outcomes secundários do estudo.

Tabela 4 – Sequenciação dos outcomes secundários dos estudos

Rank	Secondary Endpoints
1 st	sPGA 0 (clear) at week 16 vs Placebo
2 nd	PASI 100 at week 16 vs Placebo
3 rd	DLQI 0 or 1 at week 16 vs Placebo
4 th	PSS 0 at week 16 vs Placebo
5 th	PASI 90 at week 16 vs Ustekinumab
6 th	sPGA 0/1 (clear or almost clear) at week 16 vs Ustekinumab
7 th	PASI 100 at week 16 vs Ustekinumab
8 th	sPGA 0 (clear) at week 16 vs Ustekinumab
9 th	PASI 90 at week 52 vs Ustekinumab
10 th	PASI 100 at week 52 vs Ustekinumab
11 th	sPGA 0 (clear) at week 52 vs Ustekinumab
12 th	PASI 75 at week 12 vs Ustekinumab
13 th	sPGA 0/1 (clear or almost clear) at week 12 vs Ustekinumab
14 th	DLQI 0 or 1 at week 16 vs Ustekinumab
15 th	Change from baseline in PSS at Week 16 vs Placebo

Multiplicity was controlled using a hierarchical testing procedure (statistically significant results for the comparison in the higher rank [primary followed by ranked secondary endpoints] were necessary to initiate testing of the next comparison in the lower rank) for the ranked secondary endpoints.
DLQI= Dermatology Life Quality Index. PASI=Psoriasis Area and Severity Index.
PSS=Psoriasis Symptom Scale. sPGA=static Physician's Global Assessment.

Outcomes de segurança

Avaliações de segurança incluíram avaliação da segurança através do registo dos eventos adversos e eventos adversos graves.

Análise estatística

Cada um dos estudos foi desenhado para ter poder para ser demonstrada superioridade do risancizumab relativamente ao placebo e ao ustecinumab no atingimento do PASI 90 e sPGA 0 ou 1 na semana 16. A taxa de resposta espectável para o risancizumab no PASI 90 era de 65% e para o ustecinumab 45%, para o sPGA 0 ou 1 a resposta assumida para o risancizumab foi de 85% e para o ustecinumab foi de 67,5%. Com a randomização a ser realizada a 3:1 foi estimado que seriam necessários 300 doentes no grupo do risancizumab e 100 no grupo do ustecinumab para se obter um poder de 94% para o PGA 90 e de 95% para o sPGA 0 ou 1.

Skyrizi (risankizumab)
Fluxo de doentes

A figura 2 mostra o fluxo de doentes nos estudos.

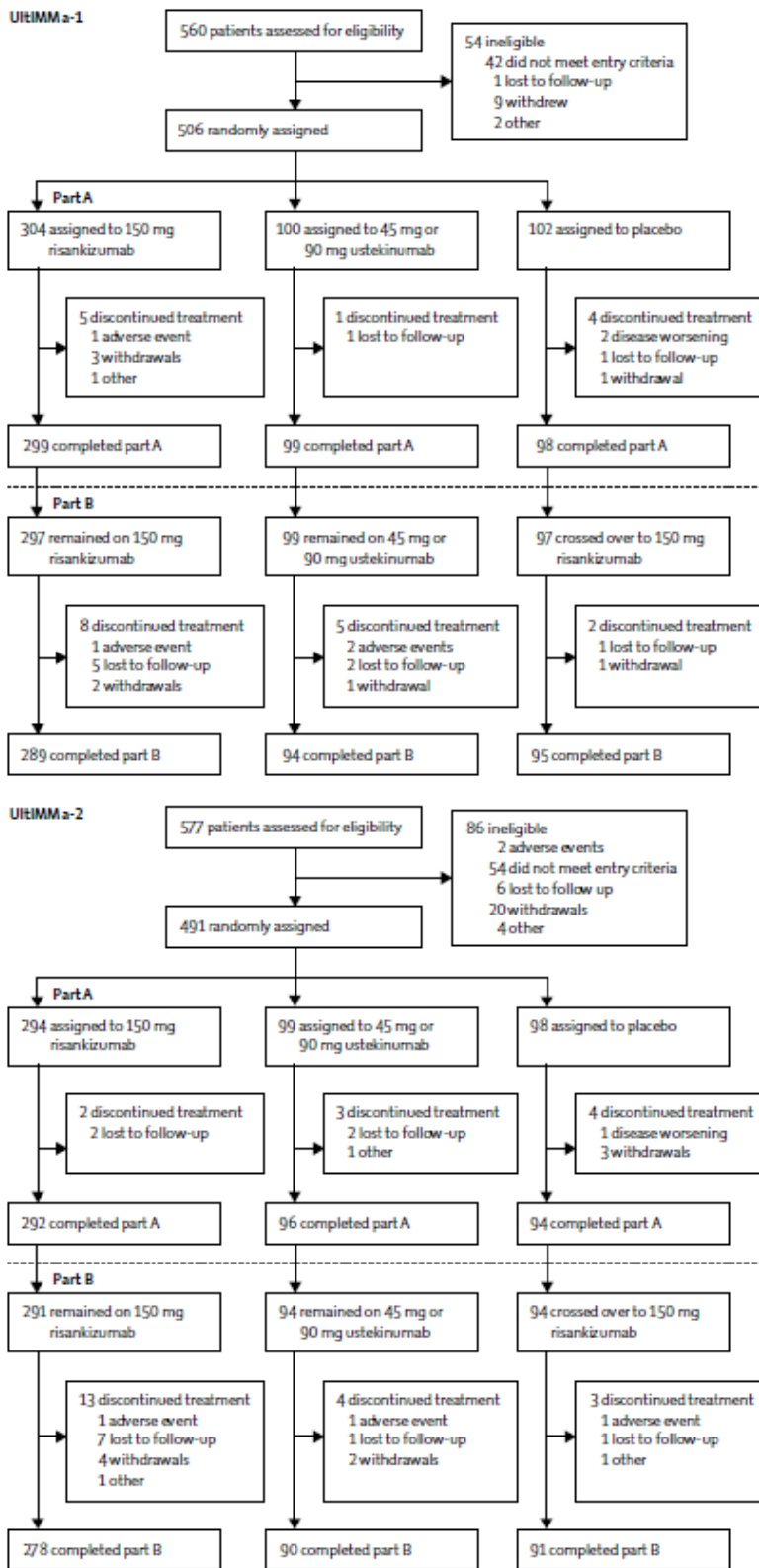


Figura 2 – Fluxo de doentes nos estudos

Skyrizi (risancizumab)

Características basais

A tabela 5 mostra as características basais dos doentes nos estudos

Tabela 5 – Características basais dos doentes nos estudos

	UltiMMA-1			UltiMMA-2		
	Risancizumab (n=304)	Ustekinumab (n=100)	Placebo (n=102)	Risancizumab (n=294)	Ustekinumab (n=99)	Placebo (n=98)
Sex						
Men	212 (70%)	70 (70%)	79 (77%)	203 (69%)	66 (67%)	67 (68%)
Women	92 (30%)	30 (30%)	23 (23%)	91 (31%)	33 (33%)	31 (32%)
Age, years	48.3 (13.4)	46.5 (13.4)	49.3 (13.6)	46.2 (13.7)	48.6 (14.8)	46.3 (13.3)
Ethnic origin						
White	200 (66%)	74 (74%)	71 (70%)	255 (87%)	91 (92%)	87 (89%)
Black or African American	0 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	10 (3%)	2 (2%)	2 (2%)
Asian	86 (28%)	22 (22%)	28 (27%)	25 (9%)	4 (4%)	7 (7%)
Other	8 (3%)	3 (3%)	2 (2%)	4 (1%)	2 (2%)	2 (2%)
Weight, kg	87.8 (22.9)	88.9 (22.9)	88.8 (20.2)	92.2 (21.7)	91.9 (21.4)	92.2 (20.0)
≤100 kg*	226 (74%)	74 (74%)	76 (75%)	203 (69%)	69 (70%)	67 (68%)
>100 kg*	78 (26%)	26 (26%)	26 (25%)	91 (31%)	30 (30%)	31 (32%)
BMI, kg/m ²	29.9 (6.9)	29.8 (6.9)	29.5 (6.4)	31.1 (7.1)	30.9 (6.8)	31.0 (5.8)
Psoriatic arthritis status (diagnosed or suspected)	85 (28%)	23 (23%)	36 (35%)	74 (25%)	27 (27%)	32 (33%)
PASI	20.6 (7.7)	20.1 (6.8)	20.5 (6.7)	20.5 (7.8)	18.2 (5.9)	18.9 (7.3)
sPGA						
Moderate	256 (84%)	85 (85%)	86 (84%)	228 (78%)	81 (82%)	77 (79%)
Severe	48 (16%)	15 (15%)	16 (16%)	66 (22%)	18 (18%)	21 (21%)
BSA involvement	26.2% (15.4)	25.2% (14.7)	27.9% (17.2)	26.2% (15.9)	20.9% (12.1)	23.9% (15.7)
DLQI	13.0 (7.0)	13.6 (7.3)	12.3 (6.2)	13.5 (7.4)	11.7 (6.6)	12.9 (6.7)
Any previous biologic therapy	104 (34%)	30 (30%)	40 (39%)	118 (40%)	43 (43%)	42 (43%)
TNF inhibitor*	67 (22%)	19 (19%)	22 (22%)	67 (23%)	24 (24%)	26 (27%)
non-TNF inhibitor	54 (18%)	17 (17%)	24 (24%)	75 (26%)	31 (31%)	25 (26%)

Data are mean (SD) or n (%), unless otherwise specified. BMI=body-mass index. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. sPGA=static Physician's Global Assessment. BSA=body surface area. DLQI=Dermatology Life Quality Index. TNF=tumour necrosis factor. *Stratification factors at randomisation.

Skyrizi (risancizumab)

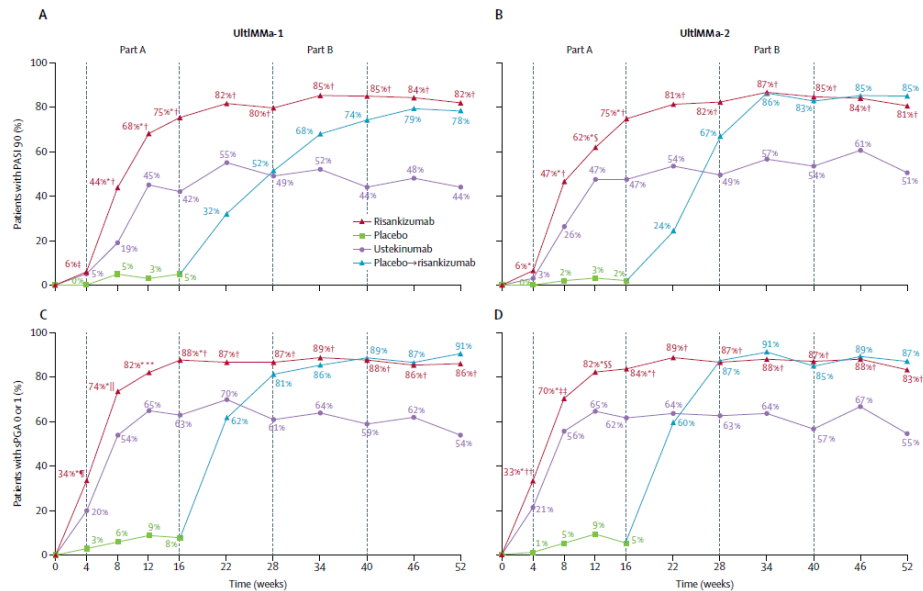
Outcomes de eficácia

A tabela 6 e as figuras 3, 4, 5 e 6 mostram os resultados dos outcomes de eficácia dos estudos.

Tabela 6 – Outcomes de eficácia dos estudos

	Risancizumab	Ustekinumab	Placebo	Placebo to risancizumab	Difference from ustekinumab (95% CI)	Difference from Placebo (95% CI)
UltiMMA-1						
Number of patients per group	304	100	102	97	--	--
PASI 90 at week 16	229 (75.3%)	42 (42.0%)	5 (4.9%)	NA	33.5% (22.7 to 44.3)*	70.3% (64.0 to 76.7)*
sPGA 0 or 1 at week 16	267 (87.8%)	63 (63.0%)	8 (7.8%)	NA	25.1% (15.2 to 35.0)*	79.9% (73.5 to 86.3)*
sPGA 0 at week 16	112 (36.8%)	14 (14.0%)	2 (2.0%)	NA	22.9% (14.3 to 31.6)*	34.7% (28.6 to 40.8)*
PASI 100 at week 16	109 (35.9%)	12 (12.0%)	0	NA	23.8% (15.5 to 32.1)*	35.5% (30.0 to 41.0)*
DLQI 0 or 1 at week 16	200 (65.8%)	43 (43.0%)	8 (7.8%)	NA	23.0% (11.9 to 34.0)*	57.9% (50.4 to 65.3)*
PSS 0 at week 16	89 (29.3%)	15 (15.0%)	2 (2.0%)	NA	14.3% (5.8 to 22.8)†	27.1% (21.2 to 32.9)*
PASI 90 at week 52	249 (81.9%)	44 (44.0%)	NA	76 (78.4%)	38.3% (27.9 to 48.6)*	NA
PASI 100 at week 52	171 (56.3%)	21 (21.0%)	NA	53 (54.6%)	35.1% (25.7 to 44.6)*	NA
sPGA 0 at week 52	175 (57.6%)	21 (21.0%)	NA	53 (54.6%)	36.5% (27.0 to 45.9)*	NA
PASI 75 at week 12	264 (86.8%)	70 (70.0%)	10 (9.8%)	NA	17.0% (7.4 to 26.6)‡	76.9% (70.1 to 83.8)†
sPGA 0 or 1 at week 12	250 (82.2%)	65 (65.0%)	9 (8.8%)	NA	17.3% (7.3 to 27.3)§	73.3% (66.4 to 80.3)*
Change in PSS at week 16	-5.6 (0.2)	-4.4 (0.3)	0.2 (0.3)	NA	-1.2 (-1.9 to -0.4)	-5.8 (-6.5 to -5.0)*
UltiMMA-2						
Number of patients per group	294	99	98	94	--	--
PASI 90 at week 16	220 (74.8%)	47 (47.5%)	2 (2.0%)	NA	27.6% (16.7 to 38.5)*	72.5% (66.8 to 78.2)*
sPGA 0 or 1 at week 16	246 (83.7%)	61 (61.6%)	5 (5.1%)	NA	22.3% (12.0 to 32.5)*	78.5% (72.4 to 84.5)*
sPGA 0 at week 16	150 (51.0%)	25 (25.3%)	3 (3.1%)	NA	26.3% (16.1 to 36.4)*	47.5% (40.9 to 54.2)*
PASI 100 at week 16	149 (50.7%)	24 (24.2%)	2 (2.0%)	NA	27.0% (17.0 to 37.0)*	48.2% (41.9 to 54.6)*
DLQI 0 or 1 at week 16	196 (66.7%)	46 (46.5%)	4 (4.1%)	NA	20.2% (9.1 to 31.4)¶	62.2% (55.5 to 68.9)*
PSS 0 at week 16	92 (31.3%)	15 (15.2%)	0	NA	16.1% (7.5 to 24.8)	31.2% (25.7 to 36.6)*
PASI 90 at week 52	237 (80.6%)	50 (50.5%)	NA	80 (85.1%)	30.2% (19.6 to 40.9)*	NA
PASI 100 at week 52	175 (59.5%)	30 (30.3%)	NA	63 (67.0%)	29.5% (18.9 to 40.1)*	NA
sPGA 0 at week 52	175 (59.5%)	30 (30.3%)	NA	63 (67.0%)	29.5% (18.9 to 40.1)*	NA
PASI 75 at week 12	261 (88.8%)	69 (69.7%)	8 (8.2%)	NA	19.2% (9.5 to 28.8)*	80.2% (73.7 to 86.7)*
sPGA 0 or 1 at week 12	242 (82.3%)	64 (64.6%)	9 (9.2%)	NA	18.0% (7.8 to 28.3)**	72.9% (65.7 to 80.0)*
Change in PSS at week 16	-6.4 (0.2)	-5.6 (0.3)	-0.0 (0.3)	NA	-0.8 (-1.6 to -0.1)	-6.4 (-7.1 to -5.6)*

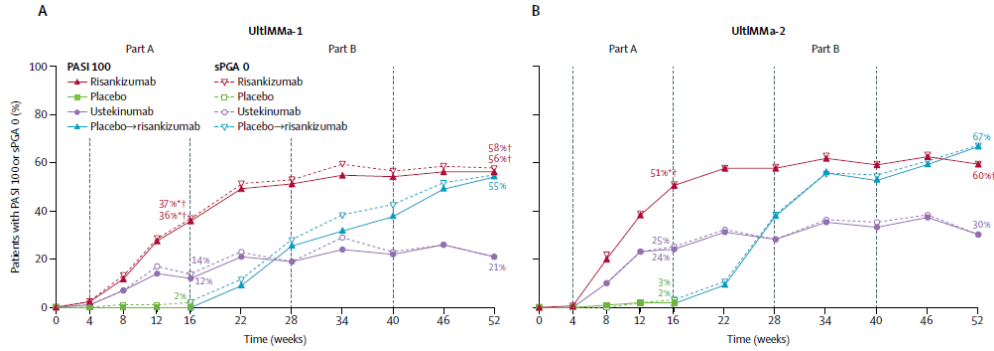
Data are least squares mean (SE), n (%), or % (95% CI). Categorical variables were analysed with the Cochran-Mantel-Haenszel risk difference estimate stratified by baseline weight and previous exposure to tumour necrosis factor inhibitor. Continuous variable (change in PSS) was analysed with the stratified Van Elteren test. Missing data were imputed as non-responders for categorical endpoints and by last observation carried forward for continuous endpoints. Multiplicity was controlled with a hierarchical test procedure for primary and ranked secondary endpoints. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. NA=not applicable. sPGA=static Physician's Global Assessment. DLQI=Dermatology Life Quality Index. PSS=Psoriasis Symptom Scale. *p<0.0001 compared with placebo and ustekinumab. †p=0.0010. ‡p=0.0005. §p=0.0007. ¶p=0.0004. ||p=0.0003. **p=0.0006 compared with ustekinumab.



(A) Patients with PASI 90 in UltiMMA-1. (B) Patients with PASI 90 in UltiMMA-2. (C) Patients with sPGA 0 or 1 in UltiMMA-1. (D) Patients with sPGA 0 or 1 in UltiMMA-2. Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. sPGA=static Physician's Global Assessment. *p values for comparison vs placebo; p<0.0001. p values for comparison vs ustekinumab; †p<0.0001; ‡p=0.0107; §p=0.0047; ¶p=0.0004; ||p=0.0004; **p=0.0007; ††p=0.0129; †††p=0.0065; §§p=0.0006.

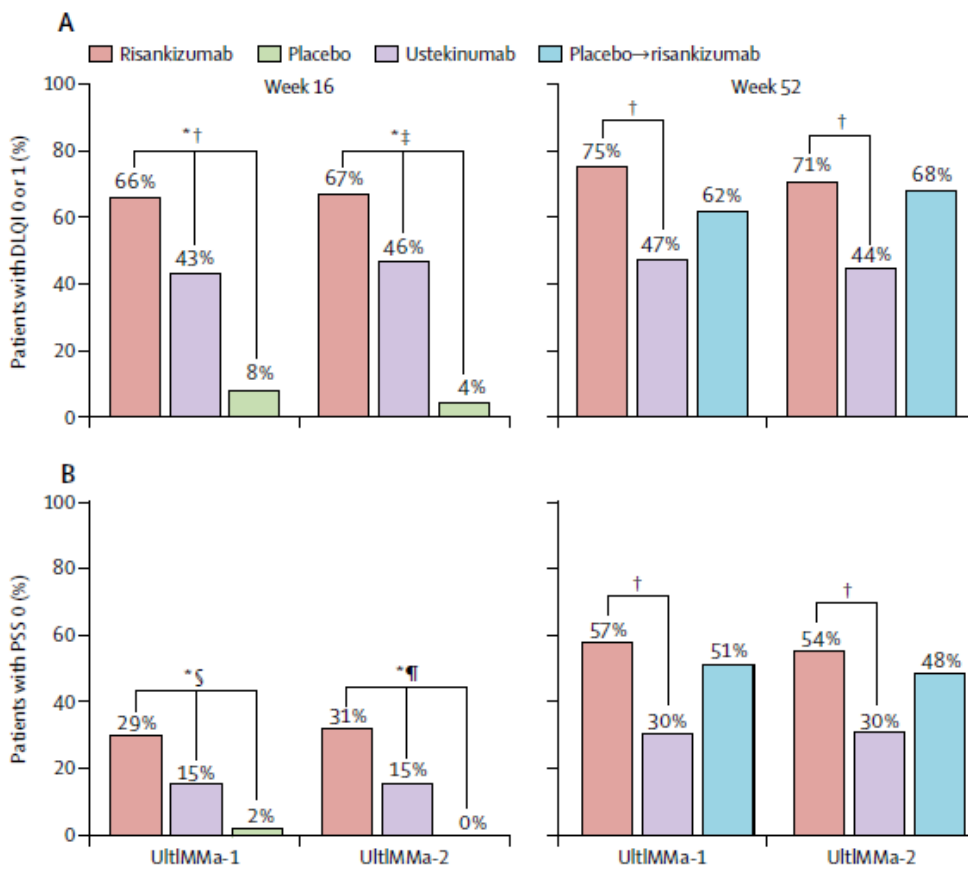
Figura 3 – PASI 90 e sPGA 0 e 1 ao longo das 52 semanas dos estudos.

Skyrizi (risankizumab)



Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. sPGA=static Physician's Global Assessment. * p values for comparison vs placebo: p<0.0001. †p values for comparison vs ustekinumab: p<0.0001.

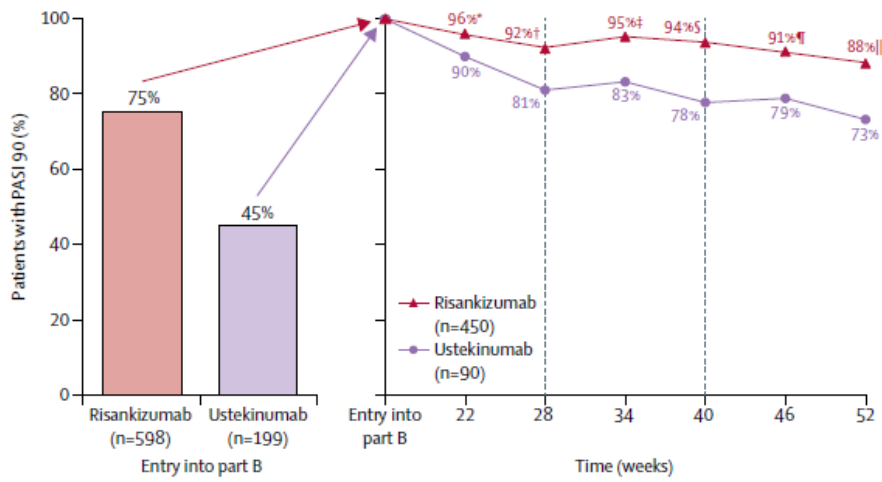
Figura 4 – PASI 100 ou sPGA 0



DLQI= Dermatology Life Quality Index. PSS=Psoriasis Symptom Scale. p values for comparison vs placebo: * p<0.0001. p values for comparison vs ustekinumab: †p<0.0001; ‡p=0.0004; §p=0.0010; ¶p=0.0003.

Figura 5 – DLQI 0 ou 1 e PSS 0 na semana 16 ou 52.

Skyrizi (risancizumab)



Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. p values for comparison vs ustekinumab: *p=0.0476; †p=0.0015; ‡p=0.0007; §p<0.0001; ¶p=0.0012; ||p=0.0009.

Figura 6 – Manutenção do PASI 90

Outcomes de segurança

A tabela 7 mostra os resumos dos eventos adversos nos estudos.

Tabela 7 – Resumo dos eventos adversos nos estudos

	UltIMMA-1			UltIMMA-2		
	Risankizumab (n=304)	Ustekinumab (n=100)	Placebo (n=102)	Risankizumab (n=294)	Ustekinumab (n=99)	Placebo (n=98)
Any adverse event	151 (49.7%)	50 (50.0%)	52 (51.0%)	134 (45.6%)	53 (53.5%)	45 (45.9%)
Serious adverse events	7 (2.3%)	8 (8.0%)	3 (2.9%)	6 (2.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)
Severe adverse events	6 (2.0%)	3 (3.0%)	5 (4.9%)	7 (2.4%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)
Adverse event leading to drug discontinuation	2 (0.7%)	2 (2.0%)	4 (3.9%)	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)
Infections	75 (24.7%)	20 (20.0%)	17 (16.7%)	56 (19.0%)	20 (20.2%)	9 (9.2%)
Serious infections	1 (0.3%)	3 (3.0%)	0	3 (1.0%)	1 (1.0%)	0
Active tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Latent tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Adjudicated major adverse cardiovascular event	0	0	0	0	0	0
Malignancies	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
Malignancies excluding non-melanoma skin cancer	0	0	0	0	0	0
Serious hypersensitivity	0	0	0	0	0	0
Deaths (including non-treatment emergent)	0	0	0	1 (0.3%)*	0	0

Any adverse event with grade 3 or grade 4 on Rheumatology Common Toxicity Criteria severity grading was considered severe. *One non-treatment emergent death of unknown cause on study day 189 occurred 161 days after last dose of study drug and fell outside of the treatment-emergent window.

Skyrizi (risancizumab)

Meta-Análise em Rede comparativa dos tratamentos para psoríase moderada a grave

Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar os estudos de fase II e III de terapêuticas para a psoríase em placas. O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança a curto e longo prazo.

Terapêuticas incluídas

As terapêuticas incluídas na comparação indireta realizada foram: inibidores TNF- α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab), inibidores IL-12/23 (ustecinumab), inibidores IL-17 (brodalumab, ixecizumab e secucinumab), inibidores IL-23 (guselcumab, risancizumab e tildracizumab), inibidores-PDE4 (apremilast) e ésteres de ácido fumárico (dimetil fumarato).

Metodologia

Foram incluídos dados de eficácia incluindo o PASI 100, PASI 90 e PASI 75. A comparação foi realizada através de uma meta-análise em rede de inferência bayesiana e de efeitos aleatórios, utilizando dados de ensaios clínicos entre as 10 e as 16 semanas e entre as 44 e 60 semanas.

Meta Análise em Rede às 10-16 semanas

A rede apresentada na figura 7 foi a rede definida para o PASI 100, PASI 90 e PASI 75.

Skyrizi (risancizumab)

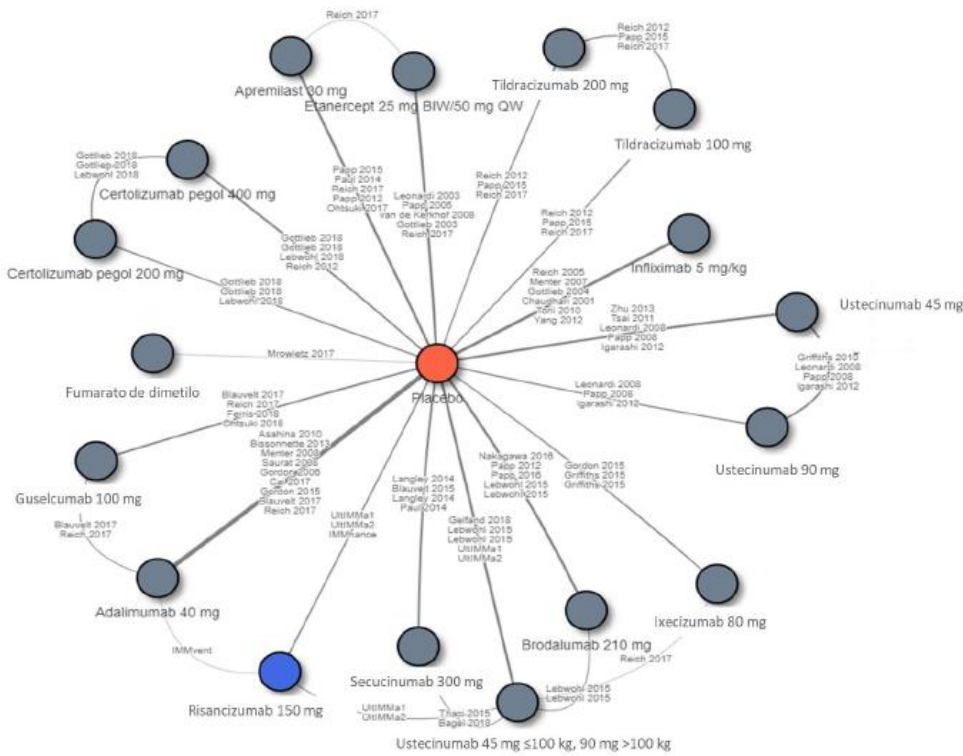


Figura 7 – Rede definida para o PASI 100, 90 e 75

PASI 100

A figura 8 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

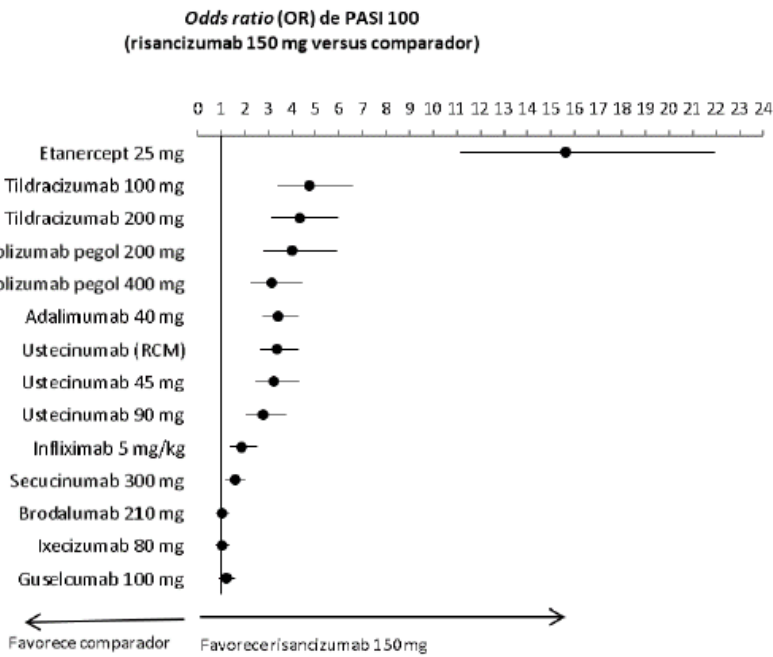


Figura 8 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

Skyrizi (risancizumab)

A tabela 8 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o PASI 100 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 8 – Avaliação comparativa do PASI 100 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

PASI 100	OR	LI ICr 95%	LS ICr 95%
Etanercept 25 mg	15,61	11,17	21,95
Tildracizumab 100 mg*	4,76	3,42	6,62
Tildracizumab 200 mg*	4,32	3,11	5,97
Certolizumab pegol 200 mg*	4,04	2,80	5,90
Certolizumab pegol 400 mg*	3,15	2,24	4,44
Adalimumab 40 mg	3,42	2,76	4,26
Ustekinumab (RCM)	3,39	2,68	4,27
Ustekinumab 45 mg	3,25	2,47	4,31
Ustekinumab 90 mg	2,77	2,06	3,77
Infliximab 5 mg/kg	1,88	1,38	2,54
Secucinumab 300 mg	1,58	1,23	2,04
Brodalumab 210 mg	1,05	0,81	1,33
Ixecizumab 80 mg	1,04	0,80	1,35
Guselcumab 100 mg*	1,22	0,94	1,59

Desta forma o risancizumab no PASI 100 foi superior ao adalimumab com um OR 3,42 (IC a 95% 2,76 a 4,26), etanercept com um OR 15,61 (IC 95% 11,17 a 21,95), infliximab com um OR 1,88 (IC 95% 1,28 a 2,54), ustecinumab com um OR 3,39 (IC 95% 2,68 a 4,27) e secucinumab com um OR 1,58 (IC 95% 1,23 a 2,04) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,04 (IC 95% 0,80 a 1,35) e ao brodalumab com um OR 1,05 (IC 95% 0,81 a 1,33).

PASI 90

A figura 9 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

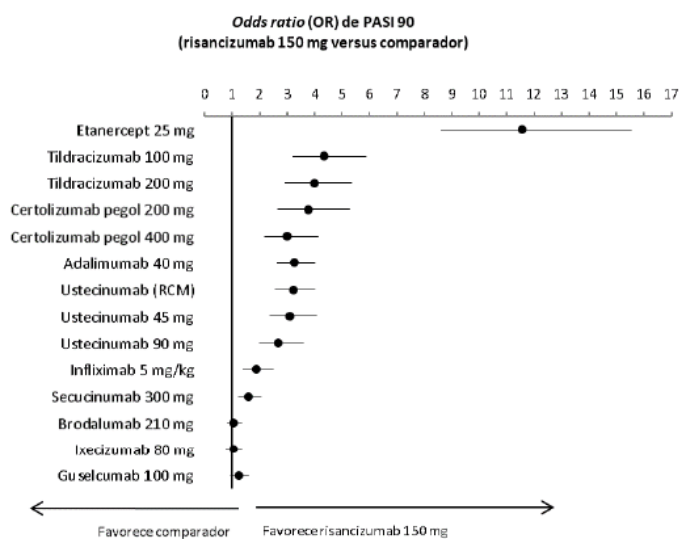


Figura 9 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

Skyrizi (risancizumab)

A tabela 9 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o PASI 90 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 9 – Avaliação comparativa do PASI 90 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

PASI 90	OR	LI ICr 95%	LS ICr 95%
Etanercept 25 mg	11,55	8,60	15,54
Tildracizumab 100 mg*	4,34	3,20	5,86
Tildracizumab 200 mg*	3,99	2,94	5,37
Certolizumab pegol 200 mg*	3,77	2,68	5,31
Certolizumab pegol 400 mg*	3,02	2,18	4,15
Adalimumab 40 mg	3,25	2,63	4,03
Ustekinumab (RCM)	3,22	2,56	4,03
Ustekinumab 45 mg	3,10	2,38	4,07
Ustekinumab 90 mg	2,69	2,01	3,61
Infliximab 5 mg/kg	1,87	1,38	2,52
Secucinumab 300 mg	1,59	1,23	2,05
Brodalumab 210 mg	1,05	0,80	1,34
Ixecizumab 80 mg	1,04	0,79	1,36
Guselcumab 100 mg*	1,23	0,93	1,60

Desta forma o risancizumab no PASI 90 foi superior ao adalimumab com um OR 3,25 (IC a 95% 2,63 a 4,03), etanercept com um OR 11,55 (IC 95% 8,60 a 15,54), infliximab com um OR 1,87 (IC 95% 1,38 a 2,52), ustecinumab com um OR 3,22 (IC 95% 2,56 a 4,03) e secucinumab com um OR 1,59 (IC 95% 1,23 a 2,05) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,04 (IC 95% 0,79 a 1,36) e ao brodalumab com um OR 1,05 (IC 95% 0,80 a 1,34).

PASI 75

A figura 10 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

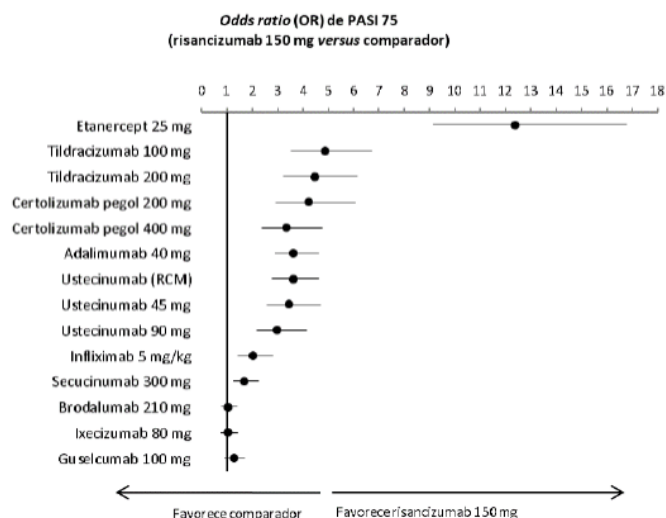


Figura 10 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

Skyrizi (risancizumab)

A tabela 10 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o PASI 75 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 10 – Avaliação comparativa do PASI 75 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

PASI 75	OR	LI ICr 95%	LS ICr 95%
Etanercept 25 mg	12,37	9,15	16,77
Tildracizumab 100 mg*	4,88	3,53	6,73
Tildracizumab 200 mg*	4,49	3,23	6,16
Certolizumab pegol 200 mg*	4,24	2,94	6,08
Certolizumab pegol 400 mg*	3,37	2,37	4,76
Adalimumab 40 mg	3,64	2,88	4,64
Ustekinumab (RCM)	3,61	2,80	4,64
Ustekinumab 45 mg	3,47	2,59	4,68
Ustekinumab 90 mg	2,99	2,17	4,14
Infliximab 5 mg/kg	2,03	1,44	2,83
Secucinumab 300 mg	1,69	1,26	2,26
Brodalumab 210 mg	1,06	0,78	1,41
Ixeczumab 80 mg	1,05	0,76	1,43
Guselcumab 100 mg*	1,27	0,93	1,72

Desta forma o risancizumab no PASI 75 foi superior ao adalimumab com um OR 3,64 (IC a 95% 2,88 a 4,64), etanercept com um OR 12,37 (IC 95% 9,15 a 16,77), infliximab com um OR 2,03 (IC 95% 1,44 a 2,83), ustecinumab com um OR 3,61 (IC 95% 2,80 a 4,64) e secucinumab com um OR 1,69 (IC 95% 1,26 a 2,26) e comparável ao ixeczumab com um OR 1,05 (IC 95% 0,76 a 1,43) e ao brodalumab com um OR 1,06 (IC 95% 0,78 a 1,41).

DLQI 0 ou 1

A figura 11 mostra a rede criada para avaliação do indicador DLQI 0 ou 1.

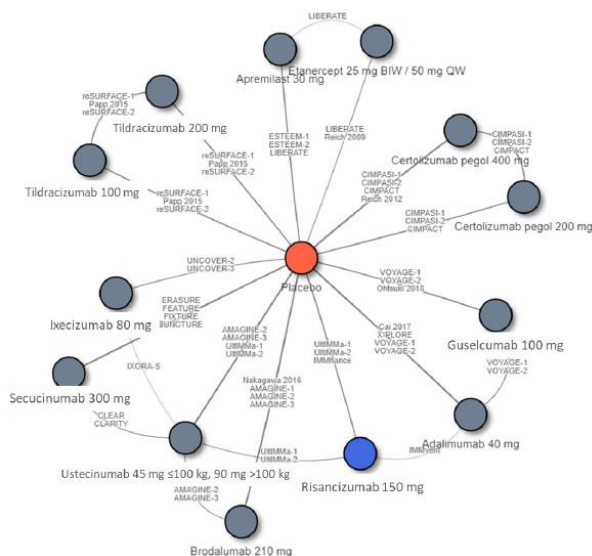


Figura 10 - Rede criada para avaliação do indicador DLQI 0 ou 1

Skyrizi (risancizumab)

A figura 12 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

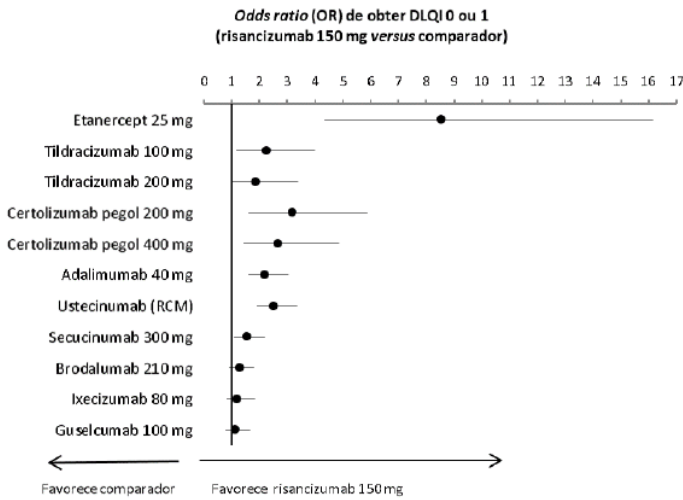


Figura 12 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

A tabela 11 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o DLQI 0 ou 1 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 11 – Avaliação comparativa do DLQI 0 ou 1 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

DLQI 0 ou 1	OR	LI ICr 95%	LS ICr 95%
Etanercept 25 mg	8,54	4,36	16,15
Tildracizumab 100 mg*	2,26	1,19	4,01
Tildracizumab 200 mg*	1,88	0,99	3,39
Certolizumab pegol 200 mg*	3,18	1,62	5,88
Certolizumab pegol 400 mg*	2,68	1,43	4,85
Adalimumab 40 mg	2,18	1,62	3,04
Ustecinumab (RCM)	2,52	1,91	3,36
Secucinumab 300 mg	1,54	1,12	2,20
Brodalumab 210 mg	1,29	0,91	1,82
Ixecizumab 80 mg	1,21	0,81	1,84
Guselcumab 100 mg*	1,13	0,78	1,65

Desta forma o risancizumab no DLQI 0 ou 1 foi superior ao adalimumab com um OR 2,18 (IC a 95% 1,62 a 3,04), etanercept com um OR 8,54 (IC 95% 4,36 a 16,15), ustecinumab com um OR 2,52 (IC 95% 1,91 a 3,36) e secucinumab com um OR 1,54 (IC 95% 1,12 a 2,20) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,21 (IC 95% 0,81 a 1,84) e ao brodalumab com um OR 1,29 (IC 95% 0,91 a 1,82). Não existem dados comparativos com o infliximab.

Skyrizi (risancizumab)

Interrupção do tratamento por eventos adversos

A figura 13 mostra a rede criada para avaliação da interrupção do tratamento por eventos adversos.

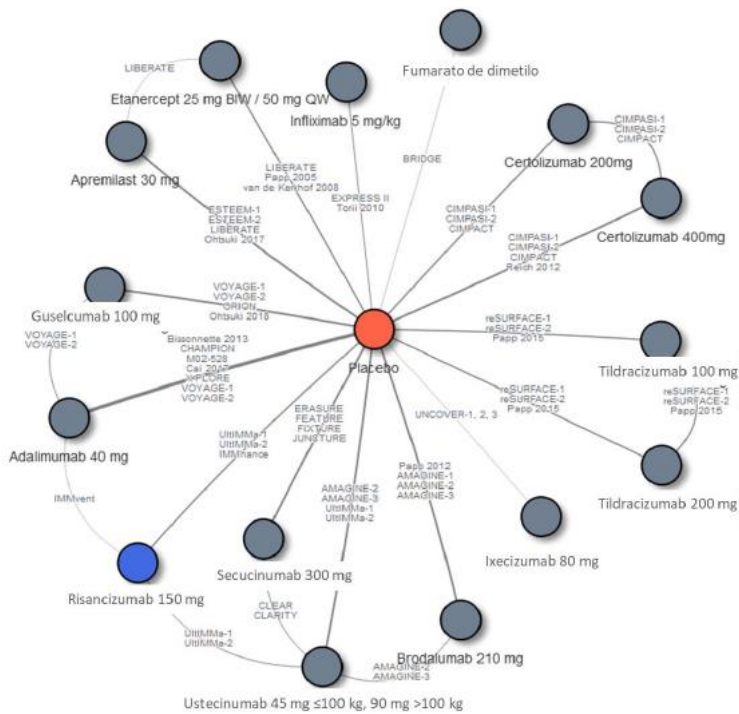


Figura 13 - Rede criada para avaliação da interrupção do estudo por eventos adversos

A figura 14 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

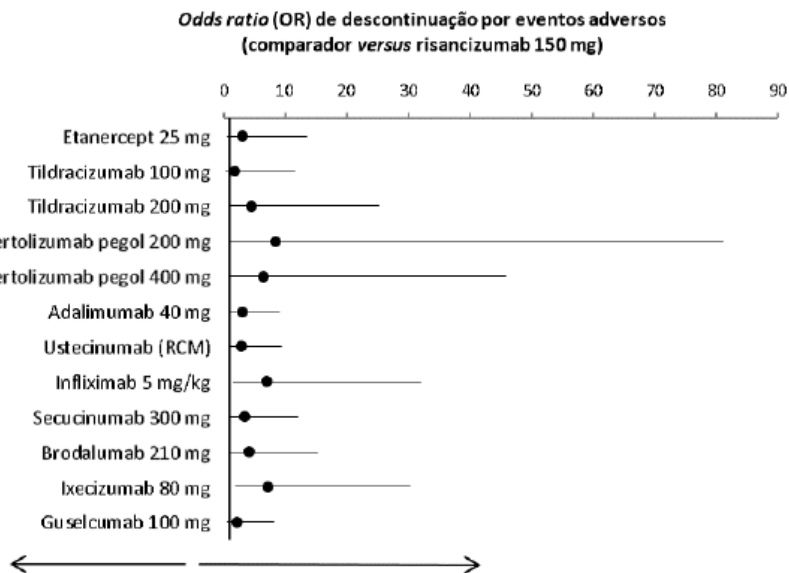


Figura 14 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

Skyrizi (risancizumab)

A tabela 12 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para a interrupção dos estudos por eventos adversos entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 12 – Avaliação comparativa da interrupção dos estudos por eventos adversos entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

Descontinuação por EA	OR	LI ICr 95%	LS ICr 95%
Placebo	3,68	1,42	9,99
Etanercept 25 mg	3,09	0,73	13,46
Tildracizumab 100 mg*	1,82	0,30	11,52
Tildracizumab 200 mg*	4,48	0,91	25,23
Certolizumab pegol 200 mg*	8,41	1,00	81,04
Certolizumab pegol 400 mg*	6,40	1,04	45,77
Adalimumab 40 mg	3,03	1,09	9,07
Ustekinumab (RCM)	2,95	0,94	9,44
Infliximab 5 mg/kg	6,95	1,61	31,98
Secucinumab 300 mg	3,50	1,03	12,11
Brodalumab 210 mg	4,22	1,22	15,31
Ixecizumab 80 mg	7,22	1,83	30,25
Guselcumab 100 mg*	2,27	0,64	8,08

Desta forma o risancizumab na interrupção do estudo por eventos adversos apresentou menor dano relativamente ao adalimumab com um OR 3,03 (IC a 95% 1,09 a 9,07), infliximab com um OR de 6,95 (IC 95% 1,61 a 21,98), secucinumab com um OR 3,50 (IC 95% 1,03 a 12,11), ixecizumab com um OR 7,22 (IC 95% 1,83 a 30,25) e ao brodalumab com um OR 4,22 (IC 95% 1,22 a 15,31), não tendo apresentado maior dano que o etanercept com um OR 3,09 (IC 95% 0,73 a 13,46) e ustecinumab com um OR 2,95 (IC 95% 0,94 a 9,44).

Eventos adversos graves

A figura 15 mostra a rede criada para avaliação dos eventos adversos graves.



Figura 15 - Rede criada para avaliação dos eventos adversos graves.

Skyrizi (risancizumab)

A figura 16 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

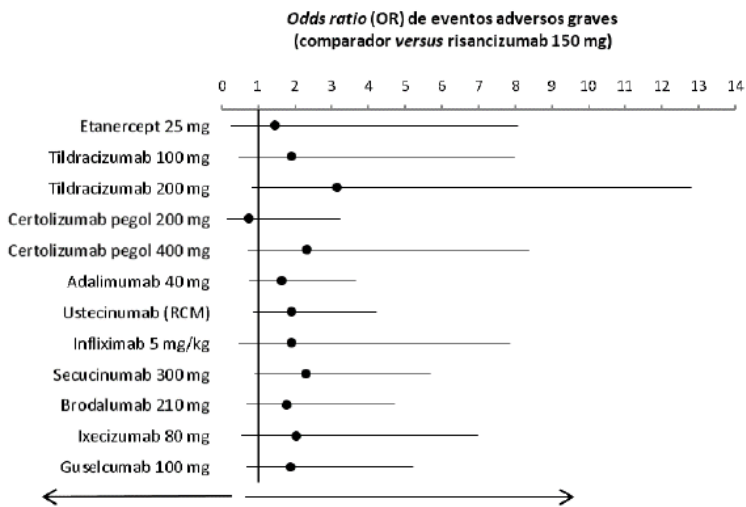


Figura 16 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

A tabela 13 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para os eventos adversos graves entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 13 – Avaliação comparativa dos eventos adversos graves entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

EA graves	OR	LI ICr 95%	LS ICr 95%
Placebo	1,77	0,88	3,46
Etanercept 25 mg	1,47	0,26	8,06
Tildracizumab 100 mg*	1,90	0,47	7,98
Tildracizumab 200 mg*	3,16	0,85	12,80
Certolizumab pegol 200 mg*	0,75	0,16	3,24
Certolizumab pegol 400 mg*	2,34	0,72	8,40
Adalimumab 40 mg	1,65	0,76	3,66
Ustekinumab (RCM)	1,91	0,86	4,22
Infliximab 5 mg/kg	1,90	0,46	7,87
Secucinumab 300 mg	2,30	0,92	5,70
Brodalumab 210 mg	1,78	0,68	4,71
Ixecizumab 80 mg	2,03	0,56	6,99
Guselcumab 100 mg*	1,87	0,68	5,21

Desta forma o risancizumab nos eventos adversos graves não apresentou maior dano relativamente ao adalimumab com um OR 1,76 (IC a 95% 0,76 a 3,66), etanercept com um OR 1,47 (IC 95% 0,26 a 8,06), infliximab com um OR de 1,90 (IC 95% 0,46 a 7,87), ustecinumab com um OR 1,91 (IC 95% 0,86 a 4,22), secucinumab com um OR 2,30 (IC 95% 0,92 a 5,70), ixecizumab com um OR 2,03 (IC 95% 0,56 a 6,99) e ao brodalumab com um OR 1,78 (IC 95% 0,68 a 4,71).

Skyrizi (risancizumab)
Meta Análise em Rede às 44-60 semanas

PASI 100

A figura 17 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

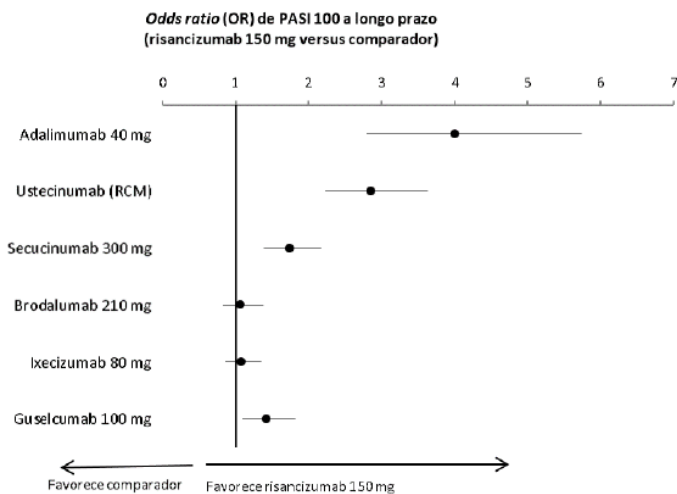


Figura 17 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

A tabela 14 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o PASI 100 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 14 – Avaliação comparativa do PASI 100 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

PASI 100 a longo prazo	OR	LI IC 95%	LS IC 95%
Adalimumab 40 mg	4,00	2,80	5,73
Ustekinumab (RCM)	2,85	2,23	3,63
Secucinumab 300 mg	1,74	1,39	2,17
Brodalumab 210 mg	1,07	0,83	1,38
Ixecizumab 80 mg	1,08	0,86	1,36
Guselcumab 100 mg*	1,42	1,10	1,82

Desta forma o risancizumab no PASI 100 a longo prazo foi superior ao adalimumab com um OR 4,00 (IC a 95% 2,80 a 5,73), ustecinumab com um OR 2,85 (IC 95% 2,23 a 3,63), secucinumab com um OR 1,74 (IC 95% 1,39 a 2,17) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,08 (IC 95% 0,86 a 1,36) e ao brodalumab com um OR 1,07 (IC 95% 0,83 a 1,38). Não existem dados relativos à comparação com o etanercept e infliximab.

PASI 90

A figura 18 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

Skyrizi (risancizumab)

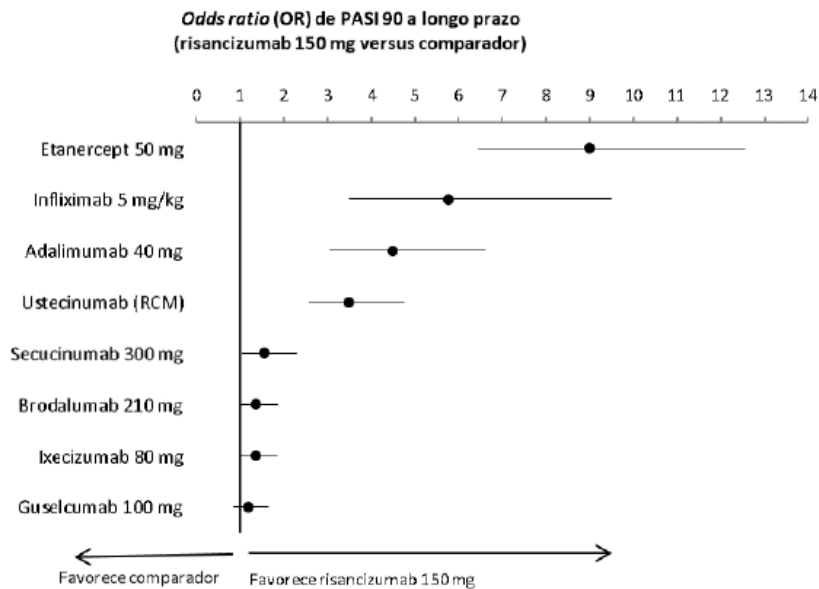


Figura 18 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

A tabela 15 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o PASI 90 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 15 – Avaliação comparativa do PASI 90 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

PASI 90 a longo prazo	OR	LI IC 95%	LS IC 95%
Etanercept 50 mg	9,01	6,45	12,57
Infliximab 5 mg/kg	5,76	3,50	9,49
Adalimumab 40 mg	4,50	3,07	6,60
Ustekinumab (RCM)	3,50	2,57	4,78
Secucinumab 300 mg	1,55	1,05	2,31
Brodalumab 210 mg	1,36	0,98	1,87
Ixecizumab 80 mg	1,36	1,01	1,84
Guselcumab 100 mg*	1,18	0,86	1,64

Desta forma o risancizumab no PASI 90 a longo prazo foi superior ao adalimumab com um OR 4,50 (IC a 95% 3,07 a 6,60), etanercept com um OR 9,01 (IC a 95% 6,45 a 12,57), infliximab com um OR 5,76 (IC 95% 3,50 a 9,49), ustecinumab com um OR 3,50 (IC 95% 2,57 a 4,78), secucinumab com um OR 1,55 (IC 95% 1,05 a 2,31), ao ixecizumab com um OR 1,36 (IC 95% 1,01 a 1,84) e comparável ao brodalumab com um OR 1,36 (IC 95% 0,98 a 1,87).

Skyrizi (risancizumab) PASI 75

A figura 19 mostra a avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas.

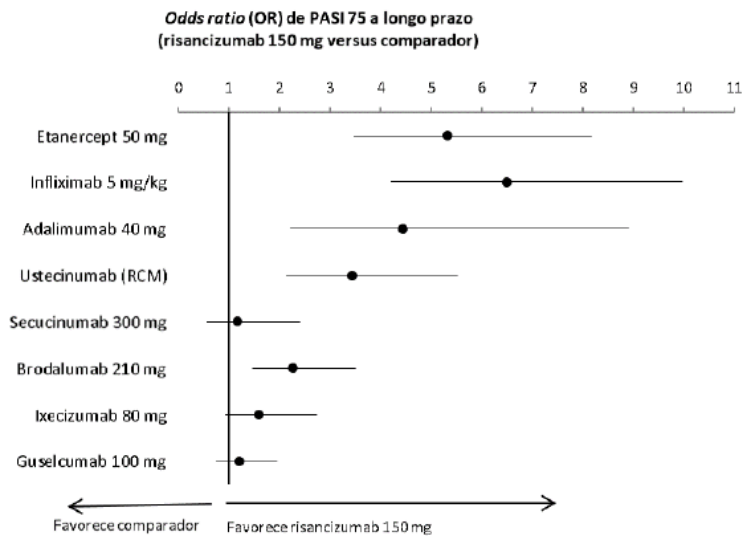


Figura 19 - Avaliação comparativa do risancizumab com as restantes terapêuticas

A tabela 16 mostra os OR e intervalos de credibilidade comparativos para o PASI 75 entre o risancizumab com as restantes terapêuticas.

Tabela 16 – Avaliação comparativa do PASI 75 entre o risancizumab e as restantes terapêuticas

PASI 75 a longo prazo	OR	LI IC 95%	LS IC 95%
Etanercept 50 mg	5,32	3,46	8,17
Infliximab 5 mg/kg	6,49	4,22	9,97
Adalimumab 40 mg	4,44	2,21	8,91
Ustekinumab (RCM)	3,44	2,14	5,53
Secucinumab 300 mg	1,17	0,57	2,40
Brodalumab 210 mg	2,26	1,46	3,51
Ixecizumab 80 mg	1,59	0,93	2,73
Guselcumab 100 mg*	1,21	0,75	1,94

Desta forma o risancizumab no PASI 75 a longo prazo foi superior ao adalimumab com um OR 4,44 (IC a 95% 2,21 a 8,91), etanercept com um OR 5,32 (IC a 95% 3,46 a 8,17), infliximab com um OR 6,49 (IC 95% 4,22 a 9,97), ustecinumab com um OR 3,44 (IC 95% 2,14 a 5,53) e brodalumab com um OR 2,26 (IC 95% 1,46 a 3,51) e comparável ao secucinumab com um OR 1,17 (IC 95% 0,57 a 2,40) e ao ixecizumab com um OR 1,59 (IC 95% 0,93 a 2,73).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Melhoria das lesões cutâneas (PASI 100, 90 ou 75)

- 6.1. Na meta análise em rede comparativa na resposta a curto prazo o risancizumab no PASI 100 foi superior ao adalimumab com um OR 3,42 (IC a 95% 2,76 a 4,26), etanercept com um OR 15,61 (IC 95% 11,17 a 21,95), infliximab com um OR 1,88 (IC 95% 1,28 a 2,54), ustecinumab com um OR 3,39 (IC 95% 2,68 a 4,27) e secucinumab com um OR 1,58 (IC 95% 1,23 a 2,04) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,04 (IC 95% 0,80 a 1,35) e ao brodalumab com um OR 1,05 (IC 95% 0,81 a 1,33).
- 6.2. Na resposta a curto prazo o risancizumab no PASI 90 foi superior ao adalimumab com um OR 3,25 (IC a 95% 2,63 a 4,03), etanercept com um OR 11,55 (IC 95% 8,60 a 15,54), infliximab com um OR 1,87 (IC 95% 1,38 a 2,52), ustecinumab com um OR 3,22 (IC 95% 2,56 a 4,03) e secucinumab com um OR 1,59 (IC 95% 1,23 a 2,05) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,04 (IC 95% 0,79 a 1,36) e ao brodalumab com um OR 1,05 (IC 95% 0,80 a 1,34).
- 6.3. Na resposta a curto prazo o risancizumab no PASI 75 foi superior ao adalimumab com um OR 3,64 (IC a 95% 2,88 a 4,64), etanercept com um OR 12,37 (IC 95% 9,15 a 16,77), infliximab com um OR 2,03 (IC 95% 1,44 a 2,83), ustecinumab com um OR 3,61 (IC 95% 2,80 a 4,64) e secucinumab com um OR 1,69 (IC 95% 1,26 a 2,26) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,05 (IC 95% 0,76 a 1,43) e ao brodalumab com um OR 1,06 (IC 95% 0,78 a 1,41).
- 6.4. O risancizumab no PASI 100 a longo prazo foi superior ao adalimumab com um OR 4,00 (IC a 95% 2,80 a 5,73), ustecinumab com um OR 2,85 (IC 95% 2,23 a 3,63), secucinumab com um OR 1,74 (IC 95% 1,39 a 2,17) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,08 (IC 95% 0,86 a 1,36) e ao brodalumab com um OR 1,07 (IC 95% 0,83 a 1,38). Não existem dados relativos à comparação com o etanercept e infliximab.
- 6.5. O risancizumab no PASI 90 a longo prazo foi superior ao adalimumab com um OR 4,50 (IC a 95% 3,07 a 6,60), etanercept com um OR 9,01 (IC a 95% 6,45 a 12,57), infliximab com um OR 5,76 (IC 95% 3,50 a 9,49), ustecinumab com um OR 3,50 (IC 95% 2,57 a 4,78), secucinumab com um OR 1,55 (IC 95% 1,05 a 2,31), ao ixecizumab com um OR 1,36 (IC 95% 1,01 a 1,84) e comparável ao brodalumab com um OR 1,36 (IC 95% 0,98 a 1,87).
- 6.6. O risancizumab no PASI 75 a longo prazo foi superior ao adalimumab com um OR 4,44 (IC a 95% 2,21 a 8,91), etanercept com um OR 5,32 (IC a 95% 3,46 a 8,17), infliximab com um OR 6,49 (IC 95% 4,22 a 9,97), ustecinumab com um OR 3,44 (IC 95% 2,14 a 5,53) e brodalumab com um OR 2,26 (IC 95% 1,46 a 3,51) e comparável ao secucinumab com um OR 1,17 (IC 95% 0,57 a 2,40) e ao ixecizumab com um OR 1,59 (IC 95% 0,93 a 2,73).

Skyrizi (risancizumab)

6.7. Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome melhoria das lesões cutâneas.

Pele limpa ou quase limpa (sPGA 0 ou 1)

6.8. Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab demonstrou superioridade relativamente ao sPGA 0 ou 1 às 16 semanas comparativamente com o ustecinumab.

6.9. Não existem dados comparativos com os restantes comparadores.

6.10. Assim existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao ustecinumab no outcome pele limpa ou quase limpa, não existindo dados comparativos relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab.

Qualidade de vida (ex: DLQI)

6.11. O risancizumab no DLQI 0 ou 1 foi superior ao adalimumab com um OR 2,18 (IC a 95% 1,62 a 3,04), etanercept com um OR 8,54 (IC 95% 4,36 a 16,15), ustecinumab com um OR 2,52 (IC 95% 1,91 a 3,36) e secucinumab com um OR 1,54 (IC 95% 1,12 a 2,20) e comparável ao ixecizumab com um OR 1,21 (IC 95% 0,81 a 1,84) e ao brodalumab com um OR 1,29 (IC 95% 0,91 a 1,82). Não existem dados comparativos com o infliximab.

6.12. Assim existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome DLQI, não existindo dados comparativos com o infliximab.

Rapidez de resposta

6.13. Não existem dados relativos à rapidez da resposta.

Skyrizi (risancizumab)

Taxa de reações adversas

- 6.14. Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab não demonstrou maior dano comparativamente com o ustecinumab.
- 6.15. Não existem dados comparativos com os restantes comparadores.
- 6.16. Assim, não existe evidência de maior dano do risancizumab relativamente ao ustecinumab na taxa de reações adversas, não existindo dados comparativos relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab.

Taxa de eventos adversos graves

- 6.17. O risancizumab nos eventos adversos graves não apresentou maior dano relativamente ao adalimumab com um OR 1,76 (IC a 95% 0,76 a 3,66), etanercept com um OR 1,47 (IC 95% 0,26 a 8,06), infliximab com um OR de 1,90 (IC 95% 0,46 a 7,87), ustecinumab com um OR 1,91 (IC 95% 0,86 a 4,22), secucinumab com um OR 2,30 (IC 95% 0,92 a 5,70), ixecizumab com um OR 2,03 (IC 95% 0,56 a 6,99) e ao brodalumab com um OR 1,78 (IC 95% 0,68 a 4,71).
- 6.18. Assim, não existe evidência de dano adicional do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab no outcome eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

- 6.19. O risancizumab na interrupção do estudo por eventos adversos apresentou menor dano relativamente ao adalimumab com um OR 3,03 (IC a 95% 1,09 a 9,07), infliximab com um OR de 6,95 (IC 95% 1,61 a 21,98), secucinumab com um OR 3,50 (IC 95% 1,03 a 12,11), ixecizumab com um OR 7,22 (IC 95% 1,83 a 30,25) e ao brodalumab com um OR 4,22 (IC 95% 1,22 a 15,31), não tendo apresentado maior dano que o etanercept com um OR 3,09 (IC 95% 0,73 a 13,46) e ustecinumab com um OR 2,95 (IC 95% 0,94 a 9,44).
- 6.20. Assim, não existe evidência de dano adicional do risancizumab relativamente ao adalimumab, infliximab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab, não existindo dano adicional comparativamente com o etanercept e ustecinumab no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

Skyrizi (risancizumab) Reações no local da injeção

6.21. Não existem dados relativos às reações no local da injeção.

Taxa de infecções oportunistas

6.22. Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab não demonstrou maior dano comparativamente com o ustecinumab.

6.23. Não existem dados comparativos com os restantes comparadores.

6.24. Assim, não existe evidência de maior dano do risancizumab relativamente ao ustecinumab na taxa de infecções oportunistas, não existindo dados comparativos relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab.

Mortalidade

6.25. Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab não demonstrou maior dano comparativamente com o ustecinumab.

6.26. Não existem dados comparativos com os restantes comparadores.

6.27. Assim, não existe evidência de maior dano do risancizumab relativamente ao ustecinumab na mortalidade, não existindo dados comparativos relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida foi classificada como sendo de qualidade elevada, para todos os outcomes, não tendo sido identificadas situações significativas conducentes a enviesamento dos resultados.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de risancizumab na indicação “*tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos para terapêutica sistémica*”.
- 8.2. A Comissão salienta que não foram apresentados dados para a subpopulação 1 de doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistémica em que o tratamento não biológico é apropriado.
- 8.3. A evidência submetida pela empresa para a 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, foram aos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2, que são estudos de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação e controlados por placebo e ustecinumab, para avaliar a eficácia e segurança de risancizumab em doentes com psoríase em placas crónica moderada a grave. A empresa submeteu ainda uma comparação indireta através de uma meta análise em rede de forma a permitir a comparação com as restantes terapêuticas biológicas disponíveis para a psoríase em placas moderada a grave em Portugal.
- 8.4. Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab apresentou evidência de superioridade relativamente ao ustecinumab nos outcomes melhoria das lesões cutâneas, pele limpa ou quase limpa e qualidade de vida, não existindo dados disponíveis relativamente à rapidez de resposta. Não foi identificado dano significativo adicional do risancizumab comparativamente com o ustecinumab.
- 8.5. Na meta análise em rede comparativa existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome melhoria das lesões cutâneas; existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome DLQI, não existindo dados comparativos com o infliximab. Não existem dados disponíveis relativamente aos outcomes pele limpa ou quase limpa e rapidez de resposta.
- 8.6. Na meta análise em rede comparativa não existe evidência de dano adicional do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, ixecizumab e brodalumab no outcome eventos adversos graves ou interrupção do tratamento por eventos adversos. Não existem dados disponíveis relativamente aos outcomes taxa de eventos adversos, reações no local da injeção, taxa de infeções oportunistas e mortalidade.
- 8.7. A Comissão concluiu que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no tratamento de doentes adultos com

Skyrizi (risancizumab)

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.

8.8. Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2, que são estudos de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação e controlados por placebo e ustecinumab, para avaliar a eficácia e segurança de risancizumab em doentes com psoríase em placas crónica moderada a grave.
- Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab apresentou evidência de superioridade relativamente ao ustecinumab nos outcomes melhoria das lesões cutâneas, pele limpa ou quase limpa e qualidade de vida, não existindo dados disponíveis relativamente à rapidez de resposta. Não foi identificado dano significativo adicional do risancizumab comparativamente com o ustecinumab.
- Na meta análise em rede comparativa existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome melhoria das lesões cutâneas; existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome DLQI, não existindo dados comparativos com o infliximab. Não existem dados disponíveis relativamente aos outcomes pele limpa ou quase limpa e rapidez de resposta.
- Não foram identificados problemas significativos adicionais do risancizumab comparativamente aos restantes biológicos nos outcomes de segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

- 9.1. A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de risancizumab na indicação *“tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos para terapêutica sistêmica”*.
- 9.2. A Comissão salienta que não foram apresentados dados para a subpopulação 1 de doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para terapêutica sistêmica em que o tratamento não biológico é apropriado.
- 9.3. A Comissão concluiu que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no tratamento de 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.
- 9.4. Esta conclusão baseia-se no seguinte:

Skyrizi (risancizumab)

- Estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2, que são estudos de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação e controlados por placebo e ustecinumab, para avaliar a eficácia e segurança de risancizumab em doentes com psoríase em placas crónica moderada a grave.
- Nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 o risancizumab apresentou evidência de superioridade relativamente ao ustecinumab nos outcomes melhoria das lesões cutâneas, pele limpa ou quase limpa e qualidade de vida, não existindo dados disponíveis relativamente à rapidez de resposta. Não foi identificado dano significativo adicional do risancizumab comparativamente com o ustecinumab.
- Na meta análise em rede comparativa existe evidência do valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome melhoria das lesões cutâneas; existe evidência de valor terapêutico acrescentado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no outcome DLQI, não existindo dados comparativos com o infliximab. Não existem dados disponíveis relativamente aos outcomes pele limpa ou quase limpa e rapidez de resposta.
- Não foram identificados problemas significativos adicionais do risancizumab comparativamente aos restantes biológicos nos outcomes de segurança.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Skyrizi (risancizumab) é inferior ao custo da terapêutica com ixecizumab.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificado do risancizumab relativamente ao adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab e secucinumab e comparabilidade relativamente ao ixecizumab e brodalumab no tratamento de 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.

O custo da terapêutica com Skyrizi (risancizumab) é inferior ao custo da terapêutica com ixecizumab.

12. Referências bibliográficas

- 1- Gordon K. B., et al., *Efficacy and safety of risancizumab in moderate-to severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomized, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials*. Lancet 2018; 392: 650-61.