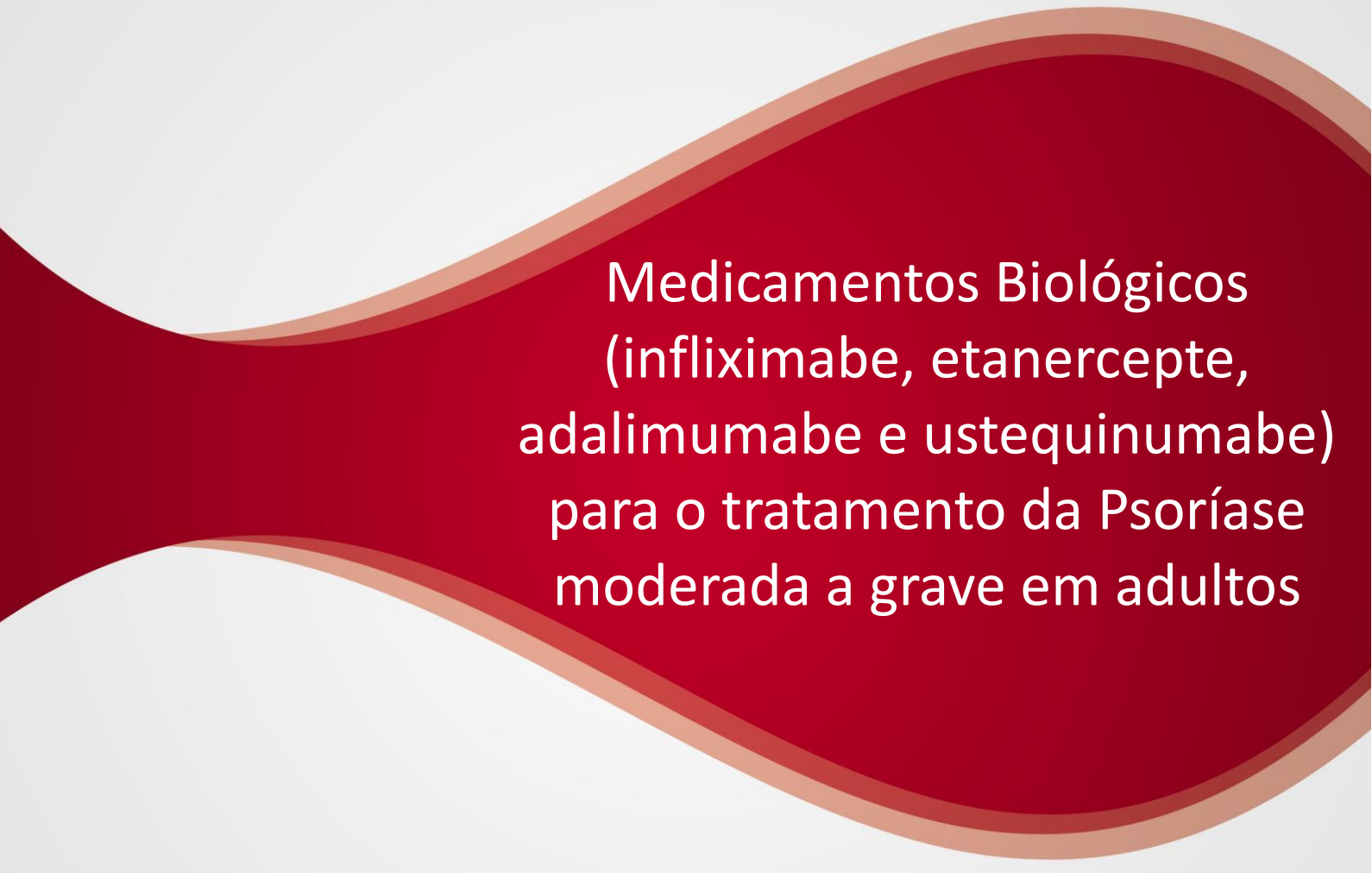


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS



Medicamentos Biológicos
(infliximabe, etanercepte,
adalimumabe e ustequinumabe)
para o tratamento da Psoríase
moderada a grave em adultos

Outubro de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 13

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília - DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: conitec.gov.br

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendação para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério

da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. A DOENÇA	6
2. A TECNOLOGIA	7
3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	10
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	21
5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	23
6. CONSULTA PÚBLICA	23
7. DELIBERAÇÃO FINAL.....	25
8. DECISÃO	27
9. REFERÊNCIAS.....	28

Índice de ilustrações

- Figura 1 - Árvore de Decisão da Escolha de Terapia para Psoríase Moderada a Grave, 7
- Figura 2 - Comportamento das taxas de resposta PASI 75 através das semanas, 18
- Figura 3 - Custo total de tratamento, 19
- Figura 4 - QALYs ganhos com cada tratamento, horizonte temporal de 96 semanas, 20
- Figura 5 - Custo incremental, efetividade incremental e razão de custo efetividade incremental, 20
- Figura 6 - Custo incremental, utilidade incremental e razão de custo utilidade incremental, 21
- Figura 7 - Custo de tratamento com imunobiológicos por pacientes durante 55 semanas, 21
- Figura 8 - Custo total para se obter 1 paciente com resposta PASI 75 em 12 semanas, 22
- Tabela 1 - Vias de administração e Posologias dos medicamentos biológicos para tratamento da Psoríase Moderada a Grave, 9
- Tabela 2 - Cálculos de impacto orçamentário do Adalimumabe, 24

1. A DOENÇA

A psoríase é uma doença crônica, sistêmica e inflamatória que afeta a pele, semi-mucosas e, em alguns casos, as articulações. Apresenta origem imunológica e predisposição genética, porém a influência de múltiplos fatores ambientais pode levar ao desenvolvimento ou à piora da doença.^(1,2) A lesão clássica é caracterizada por placas eritematosas, de número e tamanho variável, bem delimitadas, recobertas com escamas micáceas em áreas de traumas constantes na pele, como cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra.^(3,4,5,6) Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatóide.^(7,8)

A psoríase tem importante impacto no prejuízo à qualidade de vida dos pacientes. Há evidência de que o prejuízo físico e mental desses pacientes é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes portadores de outras doenças crônicas como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão.⁽⁹⁾

Diversos instrumentos de medidas são utilizados para determinar a gravidade da Psoríase e auxiliar na avaliação da evolução do paciente e a sua resposta às intervenções terapêuticas. Os instrumentos geralmente utilizados são PASI (*Psoriasis Area and severe Index*), BSA (*Body Surface Area*) e PGA (*Psoriasis Global Assessment*). Para avaliar a qualidade de vida são utilizados principalmente o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e o EQ-5D. A gravidade da psoríase pode ser avaliada por um dos três métodos citados acima, onde a psoríase grave é aquela que apresenta: PASI>10, ou BSA>10 ou DLQI>10 (regra dos 10).⁽⁴⁾

Em relação à epidemiologia, as taxas de prevalência da psoríase em todo o mundo variam de 0,6 % a 4,8%. Um estudo de base populacional nos Estados Unidos estimou que a prevalência de psoríase seria de 2,5% em caucasianos e 1,3% em africano-americanos. A psoríase afeta igualmente homens e mulheres, e é visto em todas as raças. Embora a psoríase possa começar em qualquer idade,

parece haver dois picos no início: uma entre as idades 20 e 30 e outra entre 50 e 60.⁽¹⁰⁾

Pelo Consenso Brasileiro de Psoríase, 2009,⁽⁴⁾ o paciente deve iniciar o tratamento da psoríase moderada a grave pela Fototerapia e em caso de falha, passar para medicamentos sistêmicos (Metotrexato, Acitretina, Ciclosporina) antes de iniciar a terapia com medicamentos biológicos.



Figura 1: Árvore de Decisão da Escolha de Terapia para Psoríase Moderada a Grave

Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009.

2. A TECNOLOGIA

Estão sendo avaliados os imunobiológicos para psoríase de grau moderado a grave: etanercepte, adalimumabe, infliximabe e ustequinumabe

Tipo: todos são medicamentos biológicos.

Demandante: O Governo do Estado de Minas Gerais solicitou a avaliação dos quatro medicamentos biológicos (etanercepte, adalimumabe, infliximabe e ustequinumabe). Além deste, o etanercepte também foi solicitado pela empresa Laboratórios Pfizer

Ltda., o adalimumabe pela empresa Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. e o ustequinumabe pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda..

Mecanismo de ação: são inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator relacionado à manutenção do processo inflamatório psoriásico, exceto o ustequinumabe que é anti-interleucina (IL)-12/23.

Indicação proposta: tratamento de pacientes adultos com psoríase crônica moderada a grave, sem resposta ou intolerantes ao tratamento com fototerapia, metotrexato, acitretina e ciclosporina.

Princípio ativo e nome comercial:

- Etanercepte - Enbrel[®]
- Adalimumabe - Humira[®]
- Infliximabe - Remicade[®]
- Ustequinumabe - Stelara[®]

Indicação aprovada na ANVISA:

Etanercepte - O Enbrel[®] está inscrito com o número de registro: 121100206 e o Enbrel PFS[®] com o número 121100274. As indicações aprovadas para o etanercepte foram o tratamento de: Artrite Reumatóide, Artrite Idiopática Juvenil, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, psoríase em placa.

Adalimumabe - Humira[®] está inscrito com o número de registro: 105530294. As indicações aprovadas para o adalimumabe foram o tratamento de: Artrite Reumatóide, Artrite Idiopática Juvenil poliarticular, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, psoríase em placa, Doença de Crohn.

Infliximabe - O Remicade[®] apresenta registro de número 101710186001. A indicações aprovadas foram: Artrite Psoriásica, Artrite Reumatóide, Doença de Crohn e Espondilite Anquilosante.

Ustequinumabe - O Stelara[®] apresenta registro de número 112363394 com indicação de uso como imunossupressor.

Apresentações disponíveis:

Etanercepte - possui duas concentrações disponíveis:

Enbrel® pó líofilo injetável: cartucho contendo 4 estojos cada um contendo 1 frasco-ampola com 25mg de pó líofilo injetável, 1 seringa preenchida com 1 mL de água para injeção (diluente), 1 agulha, 1 adaptador e 2 lenços umedecidos com álcool.

Enbrel® PFS (seringa preenchida): Cartucho contendo 4 seringas com solução injetável contendo 50mg de etanercepte e 8 lenços umedecidos com álcool.

Adalimumabe - solução injetável de 40 mg em seringa com 0,8 mL de dose única pronta para uso. Embalagens com 2 blisters contendo, cada um, 1 seringa pronta para uso e 1 envelope com lenço umedecido com álcool.

Infliximabe – Cada frasco-ampola contém 100 mg de infliximabe para ser reconstituído com 10 mL de água para injetáveis e posteriormente diluído em cloreto de sódio 0,9% para a infusão intravenosa.

Ustequinumabe - embalagem com 1 frasco ampola com 45 mg / 0,5 mL pronta para uso.

Via de Administração e Posologia: Vide Tabela 1.

Tabela 1: Vias de administração e Posologias dos medicamentos biológicos para tratamento da Psoríase Moderada a Grave

MEDICAMENTO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	POSOLOGIA
etanercepte	via subcutânea	50mg uma vez por semana ou 25mg administrada duas vezes por semana (com 72-96 horas de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50mg duas vezes por semana por até 12 semanas seguidas.
adalimumabe	via subcutânea	dose inicial de 80 mg (duas injeções), via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial.

infiximabe	infusão intravenosa	5mg/kg administrado por infusão intravenosa (por um período mínimo de 2 horas), nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, em intervalos de 8 semanas.
ustequinumabe	via subcutânea	45 mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até 28 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, pode ser usada uma dose de 90 mg.

Nome comercial: Enbrel®

Fabricante: Laboratórios Pfizer Ltda./Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Data da solicitação: 12/01/2012.

Nome comercial: Humira®

Fabricante: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Data da solicitação: 25/01/2012.

Nome comercial: Stelara®

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica.

Data da solicitação: 26/06/2012.

3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

I) ETANERCEPTE

Tipos de estudos apresentados: o demandante Laboratórios Pfizer Ltda. apresentou ensaios clínicos aleatórios que avaliaram o Etanercepte no tratamento da psoríase moderada a grave, revisões sistemáticas e metanálises.

Resumo das conclusões dos estudos:

Schmitt e colaboradores (2008)⁽¹¹⁾: realizaram uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia do Etanercepte e outros tratamentos sistêmicos no

manejo da psoríase moderada a grave, através do PASI. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, com tamanho amostral maior que 50 pacientes. Dos 24 estudos selecionados, 14 avaliaram a eficácia do tratamento da psoríase moderada a grave com imunobiológicos, destes, 3 avaliaram o Infliximabe, 5 o Etanercepte, 5 o Efalizumabe e 1 o Adalimumabe. As proporções de pacientes com prévio tratamento sistêmico e/ou fototerapia foram semelhantes nos estudos. O infliximabe foi o tratamento mais eficaz e foi significativamente superior a todas as outras intervenções analisadas, seguido do Adalimumabe. Etanercepte 50mg duas vezes/semana foi superior ao Etanercepte 25mg duas vezes/semana e efalizumabe.

No processo foi apresentado somente os estudos e resultados para o Etanercepte, mas de acordo com o estudo na íntegra, o Infliximabe é a opção de tratamento mais eficaz para psoríase moderada a grave, seguido por Adalimumabe. Para Etanercepte e Efalizumabe, as taxas de resposta PASI-75 tende a aumentar até a semana 24. Dados suficientes sobre o efeito do tratamento na qualidade de vida foram identificados apenas para Infliximabe e Etanercepte.

Van de Kerkhof et al (2008)⁽¹²⁾: é um estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança do Etanercepte 50mg/semana versus placebo durante 24 semanas, em pacientes com psoríase em placa moderada a grave com BSA \geq 10 % que falharam, foram intolerantes ou tinham alguma contra-indicação para pelo menos um tratamento sistêmico ou fototerapia. O estudo foi conduzido em duas fases: na primeira, duplo cega, placebo controlada, os pacientes receberam 50 mg/semana (n=46) ou placebo (n=46) e, na segunda parte, todos os pacientes receberam 50mg/semana de Etanercepte (n=126).

Resultado do estudo: Resposta PASI 75 (12 semanas): 37,5% Etanercepte vs 2,2% placebo. Resposta PASI 75 (24 semanas): 71,1% Etanercepte/Etanercepte vs 44,4% placebo/Etanercepte. A média percentual de melhora da resposta PASI foi de 55,4% Etanercepte vs 9,4% placebo na semana 12 e 74,5% (Etanercepte/Etanercepte) vs 57,7% (placebo/Etanercepte) na semana 24. Pacientes que alcançaram pontuação PGA de 0-1 na semana 24: 64% (Etanercepte/Etanercepte) vs

42% (placebo/Etanercepte).

Cabe observar que a dose de intervenção foi parcialmente adequada, pois foi avaliada somente a dose de 50mg/semana.

Reich et al (2009)⁽¹³⁾: realizaram um estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado com a mesma população do estudo de Van de Kerkhof *et al* (2008) com o objetivo de avaliar a melhoria dos pacientes após o tratamento com Etanercepte 50mg/semana. Para análise de qualidade de vida foram utilizados os seguintes instrumentos: DLQI, EQ-5D e FACIT-F. O DLQI foi aplicado aos pacientes no início do tratamento, nas semanas 2 e 4 e, depois disso, a cada 4 semanas. O EQ-5D e FACIT-F foram administrados antes do tratamento, nas semanas 12 e 24. Resultado do estudo: do total de 142 pacientes, após 12 semanas de terapia, os pacientes randomizados para Etanercepte tiveram melhora na qualidade de vida do que aqueles randomizados para placebo. A exceção a esta conclusão foi a pontuação FACIT-F na 12ª semana, onde houve uma modesta melhora. Depois de 24 semanas de terapia, todos os pacientes tiveram melhorias significativas no DLQI, EQ-5D e FACIT-F. Foi avaliado somente a dose de 50mg/semana.

Leonardi et al (2010)⁽¹⁴⁾: foi realizado um estudo de extensão para avaliar a eficácia e segurança em longo prazo do etanercepte no tratamento da psoríase moderada a grave, durante 48 e 72 semanas. O estudo incluiu pacientes recrutados previamente em dois ECR fase 3 (n=912) e que haviam sido submetidos à fototerapia ou a tratamento sistêmico prévio ou que foram considerados elegíveis para estas terapias. Todos os pacientes receberam etanercepte 50mg/semana nas primeira 12 semanas. Após, os pacientes que tiveram resposta PASI<75 ou sem resposta PASI aumentaram suas doses para 50mg/duas vezes semana os demais continuaram com a dose inicial. Resultados: no grupo que manteve a dose de 50mg/semana de etanercepte, as respostas PASI média foram: 64,8% no início do estudo, 75,4% na que aqueles randomizados para placebo. A exceção a esta

conclusão foi a pontuação FACIT-F na 12^a semana, onde houve uma modesta melhora. Depois de 24 semanas de terapia, todos os pacientes tiveram melhorias significativas no DLQI, EQ-5D e FACIT-F.

Foi avaliado somente a dose de 50mg/semana.

Leonardi et al (2010)⁽¹⁴⁾: foi realizado um estudo de extensão para avaliar a eficácia e segurança em longo prazo do etanercepte no tratamento da psoríase moderada a grave, durante 48 e 72 semanas. O estudo incluiu pacientes recrutados previamente em dois ECR fase 3 (n=912) e que haviam sido submetidos à fototerapia ou a tratamento sistêmico prévio ou que foram considerados elegíveis para estas terapias. Todos os pacientes receberam etanercepte 50mg/semana nas primeira 12 semanas. Após, os pacientes que tiveram resposta PASI<75 ou sem resposta PASI aumentaram suas doses para 50mg/duas vezes semana os demais continuaram com a dose inicial. Resultados: no grupo que manteve a dose de 50mg/semana de etanercepte, as respostas PASI média foram: 64,8% no início do estudo, 75,4% na semana 12, 77,4% na semana 48 e 75,8% na semana 72. Para o grupo em uso de dose escalonada, a resposta PASI média inicial foi de 53,5% e aumentou para 60,4% na semana 12, 67,3% na semana 48 e 67,1% na semana 72. Ambos os grupos apresentaram melhora na pontuação DLQI. A proporção de respondedores DLQI (pacientes com redução de pelo menos cinco pontos na pontuação) no grupo com dose mantida foi de: 70% no início do estudo e 83% na semana 48 e, no grupo com dose escalonada, 58% e 72%, respectivamente. A taxa de infecções sérias foi de 1,9 eventos por 100 pacientes-ano no grupo com dose escalonada e de 0,9 eventos por 100 pacientes-ano no grupo com dose mantida. Foram observadas 17 infecções sérias em 12 pacientes durante o período de extensão, sendo pneumonia e celulite os eventos infecciosos sérios mais comuns. Em relação aos eventos adversos sérios não infecciosos, foram observados 59 eventos em 46 pacientes, sendo os mais comuns, hematoma subdural, infarto do miocárdio e nefrolitíase. A incidência de neoplasias neste estudo foi de 1,5 eventos por 100 pacientes-ano. Foi reportada uma morte por neoplasia metastática.

Ortonne et al (2008)⁽¹⁵⁾: foi avaliada a eficácia e segurança dos regimes contínuo e pausado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. O tratamento contínuo foi realizado com 25 mg duas vezes/semana, por 54 semanas e o tratamento pausado, 50 mg duas vezes/semana por no máximo 12 semanas ou até PGA \leq 2 pontos e a reintrodução foi de 25 mg duas vezes/semana. A média do PGA durante as 54 semanas foi menor no grupo contínuo quando comparado ao pausado, de forma estatisticamente significativa. O PASI no grupo contínuo passou de 21,9 para 7,1 na semana 54 e no grupo pausado de 22,8 para 9,5. Em relação à segurança, 6,4% dos pacientes do regime contínuo e 8,5% do regime pausado apresentaram eventos adversos sérios. Foram observados eventos adversos sérios em dois pacientes de cada grupo.

Daudén et al. (2009)⁽¹⁶⁾: realizaram um estudo clínico randomizado, aberto, para avaliar PRO em pacientes tratados com Etanercepte em terapia contínua ou pausada. O PRO incluiu: DLQI, EQ-5D, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e subescalas do SF-36 *Vitality*. Os pacientes incluídos nesse estudo foram previamente submetidos à terapia com ciclosporina, metotrexato, PUVA ou fumaratos, porém falharam a uma dessas terapias ou apresentaram contra-indicação ou intolerância. Dos 720 pacientes incluídos, 352 receberam a terapia contínua (dose de 25 mg duas vezes/semana) por 54 semanas, enquanto 359 receberam a terapia pausada (dose de 50 mg duas vezes/semana por no máximo 12 semanas e reintrodução de 25 mg duas vezes/semana). Tanto a terapia contínua quanto a pausada apresentaram melhora no resultado de PRO.

Moore et al (2007)⁽¹⁷⁾: avaliaram em estudo randomizado, aberto, a eficácia e segurança da terapia contínua *versus* pausada com etanercepte. Nas primeiras 12 semanas, todos os pacientes receberam 50 mg duas vezes/semana de etanercepte. Nas 12 semanas seguintes, 1272 pacientes receberam terapia contínua, enquanto

1274 receberam a terapia pausada na dose de 50 mg/semana. A percentagem de respondedores foi semelhante para ambos grupos na semana 12 (71,3% vs 72,0%), mas significativamente maior no grupo contínuo na semana 24 (71,0% vs 59,5%);). Durante as semanas 13 e 24, a percentagem de respondedores manteve-se no grupo contínuo, mas diminuiu no grupo pausado após a suspensão do tratamento. Eventos adversos foram reportados em ambos os grupos, sendo dor torácica não cardíaca, o evento adverso sério mais comum (0,2%). Também foram reportados poucos casos de câncer de pele não melanoma, outras malignidades e insuficiência cardíaca congestiva.

Gelfand et al. (2008)⁽¹⁸⁾: neste estudo multicêntrico, randomizado, aberto, fase 3, foram avaliados a eficácia e tolerabilidade da terapia contínua versus pausada do etanercepte em pacientes com psoríase moderada a grave placa. Foi analisado o PROs da população do estudo de Moore *et al.*, 2007 e para isso utilizou os seguintes instrumentos: DLQI, PtGA, SF-36, *The Beck Depression Inventory* (BDI) que avalia sintomas de depressão, EuroQoL-FT (semelhante ao EQ-5D VAS) e a pesquisa de satisfação dos pacientes com o tratamento para a psoríase. Resultados: A média da pontuação PtGA, no início do estudo (contínuo- 3,9 versus pausado-4,0), assim como a sua melhora na semana 12 foram semelhantes em ambos os grupos. Na média da pontuação DLQI para o grupo contínuo e pausado houve uma melhora de 66,9% e 66,7%, respectivamente, na semana 12, e 66,6% e 54% na semana 24. A média da pontuação SF-36 *vitality* foi semelhante em ambos os grupos no início do tratamento. Na semana 12, houve uma melhora de 76,5% na média percentual no grupo contínuo e 74% no grupo pausado em relação ao início do tratamento. Essa melhora se manteve na semana 24. Para o BDI as médias apresentaram melhora na semana 12 (28,8% e 29,3%, respectivamente) e se mantiveram na semana 24. O mesmo foi observado para o EuroQoL-FT (melhora de 49% e 48% na semana 12).

De um modo geral, os ensaios clínicos apresentados pelo demandante tiveram um curto período de seguimento, dificultando a avaliação sobre os desfechos e aspectos de segurança. Alguns estudos foram abertos, podendo levar a um viés nos

resultados. Muitos estudos foram financiados pela empresa ou seus autores trabalham para a mesma.

II) ADALIMUMABE

Tipos de estudos apresentados: O demandante Abbott Laboratórios do Brasil Ltda apresentou dois estudos duplos-cegos, randomizados, para o tratamento de psoríase em placas (REVEAL e CHAMPION). Em ambos os estudos os pacientes eram adultos com psoríase crônica em placas com envolvimento maior ou igual a 10 % BSA e PASI maior igual a 12 ou 10, que eram candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. Além desses dois principais estudos foram apresentados: uma revisão sistemática e uma meta-análise.

Resumo das conclusões dos estudos:

REVEAL - Menter et al. (2008)⁽¹⁹⁾: é um ensaio clínico, com duração de 52 semanas, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do adalimumabe. O estudo foi conduzido em 67 centros nos EUA e 14 no Canadá. No total, 1212 pacientes foram incluídos no estudo e dividido em três períodos de tratamento: Período A – pacientes receberam adalimumabe 40 mg ou placebo em semanas alternadas. Duração de 16 semanas.

Período B – pacientes que atingiram uma melhora igual ou superior a 75% do PASI na semana 16 continuaram o estudo por mais 17 semanas. Nesta fase todos receberam adalimumabe.

Período C – na semana 33 os pacientes que receberam adalimumabe no período A e mantiveram a resposta \geq PASI 75 no período B, foram randomizados para receber placebo ou adalimumabe 40 mg até a semana 52.

O resultado mostrou que a resposta PASI dos pacientes tratados com adalimumabe foi estatisticamente melhor do que a obtida com placebo, em todas as etapas.

CHAMPION - Saurat et al. (2008)⁽²⁰⁾: é um ensaio clínico que compara a eficácia, segurança e tolerabilidade do adalimumabe versus o metotrexato. Um total de 271 pacientes foram randomizados e incluídos em 3 braços: adalimumabe 40 mg, metotrexato 25 mg ou 7,5 mg e placebo. A resposta PASI 75 dos pacientes ao adalimumabe foi de 23,1 % em quatro semanas versus 3,8 % para o placebo e 2,7 % para o MTX. O tempo de segmento do estudo foi muito pouco, apenas 16 semanas.

Ambos os estudos, REVEAL e CHAMPION também avaliaram o efeito do adalimumabe na qualidade de vida dos pacientes com psoríase e mostraram que durante 16 semanas houve uma melhora no estado geral de saúde dos pacientes, com redução na pontuação DLQI.

Bansback et al (2009)⁽²¹⁾: realizaram uma revisão sistemática da eficácia dos tratamentos sistêmicos para psoríase. Foram incluídos apenas ensaios clínicos de pacientes com psoríase moderada a grave, num total de 22 estudos. Os ensaios tinham desfechos primários em 8 a 16 semanas, os tratamentos sistêmicos incluídos foram adalimumabe, alefacepte, efalizumabe, etanercepte e infliximabe e os agentes sistêmicos não biológicos foram os retinóides, metotrexato e ciclosporina, além da fototerapia e terapias combinadas. A medida de desfecho avaliada foi o PASI. De acordo com a meta-análise, o infliximabe apresentou maior chance de alcançar todas as categorias de resposta PASI.

Langley et al (2010)⁽²²⁾: publicaram uma meta-análise, nível de evidência 1-A, onde foi avaliado o risco-benefício dos agentes anti-TNF no tratamento da psoríase. Foram avaliados o Número Necessário para Tratar (NNT) e o Número Necessário para Causar Dano (NNH) para o adalimumabe, etanercepte e infliximabe. O tempo do estudo variou de 10 a 24 semanas. A evidência sugere que o infliximabe é o mais eficaz, adalimumabe tem eficácia intermediária, e etanercepte é o menos eficaz. No entanto, o pouco tempo da evidência é insuficiente para afirmar

definitivamente que qualquer um destes agentes tem um perfil de segurança consistentemente superior.

Como não existem estudos de comparação direta entre os biológicos, o demandante realizou uma comparação indireta, utilizando os estudos desses medicamentos comparados ao placebo ou ao metotrexato. Os curtos prazos dos estudos consistem em fortes limites, principalmente nos desfechos de segurança dos medicamentos. Todos os estudos foram financiados pela indústria.

III) INFLIXIMABE

Segundo o Parecer Técnico-Científico de 2012, que pode ser acessado no sítio da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), em 2003, foram divulgados os resultados de um estudo conhecido sob a sigla SPIRIT ^(23,24), que avaliou eficácia e segurança do tratamento da psoríase com infliximabe em pacientes adultos que tinham doença com escore PASI maior do que 12, área da Superfície Corporal Atingida pela Doença (*Body Surface Area-BSA*) maior do que 10 e tratamentos prévios insatisfatórios feitos com psoraleno + UVA (PUVA) ou medicação sistêmica. 51 pacientes receberam placebo, 98 pacientes receberam infliximabe na dose de 3 mg/kg e 99 pacientes receberam infliximabe na dose de 5 mg/kg. Eficácia e segurança foram avaliadas nas semanas 10 e a segurança e durabilidade de um re-tratamento na semana 26 também foram acessadas. 87,9% dos pacientes em uso de infliximabe na dose de 5 mg/kg e 71,7% daqueles usando dose de 3 mg/kg alcançaram escore PASI 75 na décima semana. Após suspensão da medicação na décima semana, os pacientes retornaram a escores PASI similares ao placebo quando reavaliados na semana 26. Estes mesmos pacientes, retratados com a mesma dose da medicação na semana 26, conseguiram mostrar melhora da doença similar à anterior quando comparado com o placebo.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo conhecido como EXPRESS I ⁽²⁵⁾, de 2005, avaliou eficácia do infliximabe a curto e longo prazo, randomizando 378 pacientes com psoríase moderada a grave (PASI >12, BSA >10) em dois grupos, nos quais um recebia dose 5 mg/kg de infliximabe nas semanas 0,2, 6 e

depois a cada 8 semanas até a semana 46; e o outro que recebia placebo nas mesmas doses até a semana 24, quando então estes pacientes foram incluídos no grupo com tratamento efetivo. Na semana 10, 80% dos pacientes recebendo infliximabe alcançaram escore PASI 75, contra 3% do grupo recebendo placebo. Estas percentagens se mantiveram quase inalteradas até a semana 24. Entretanto, a percentagem de pacientes que alcançaram PASI 75 na semana 50 caiu para 61% no grupo tratado com infliximabe, demonstrando uma queda discreta, porém real, na eficácia da medicação após 24 semanas.

A sequência do estudo anterior, chamado EXPRESS II ⁽²⁶⁾, foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico duplo-cego controlado por placebo desenhado para avaliar a eficácia da terapia contínua comparada à terapia intermitente com infliximabe. 835 pacientes foram randomizados em três grupos para receber placebo, dose de 3 mg/kg de infliximabe ou dose de 5 mg/kg infliximabe como indução nas semanas 0, 2 e 6. Na semana 14 os pacientes foram novamente randomizados para receber doses contínuas ou intermitentes (*“as needed”*) de infliximabe 3 ou 5 mg/kg. Os pacientes foram avaliados através de 75% e 90% de melhora nos escores PASI (PASI 75 e PASI 90). Quando avaliados na semana 50, os pacientes do regime contínuo obtiveram maior percentagem de melhora no escore PASI 90 quando comparados com os pacientes do regime intermitente (34,3% contra 10,4%, respectivamente). Além de mostrar a melhor eficácia do esquema contínuo, o estudo evidenciou também a superioridade da dosagem de 5mg/kg sobre a dosagem de 3 mg/kg acima das 14 semanas de tratamento (longo prazo). O infliximabe também mostrou melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes em estudo realizado em 2005, no qual indivíduos adultos com doença moderada ou grave (PASI >12, BSA >10) foram randomizados em três grupos: placebo, dose de 3 mg/kg e dose de 5 mg/kg de infliximabe como indução (semanas 0, 2 e 6). O DLQI foi avaliado na semana 0 e na semana 10 e os resultados mostraram uma melhora no escore de 84% (3 mg/kg) e 91% (5 mg/kg) quando comparados com grupo placebo.⁽²⁷⁾ Os dados são corroborados e expandidos em revisão de 2008, aonde se conclui que existe uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com o uso dos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa

(anti-TNFs) mesmo que os indivíduos não apresentem uma correlação direta entre extensão da doença e piora no escore DLQI. ⁽²⁸⁾

A eficácia do infliximabe pode ser aumentada pela associação com o uso de baixas doses de metotrexato, como já visto nos pacientes com artrite reumatóide. O racional teórico para tal reside na formação de anticorpos antimedicação, induzidos pelo infliximabe, o que na prática se traduz por perda de eficácia com o tempo, como visto no estudo EXPRESS II.

IV) USTEQUINUMABE

De acordo com o mesmo Parecer Técnico-Científico, dois grandes estudos multicêntricos, randomizados, controlados com placebo, duplo-cegos, em grupos paralelos, de fase III – PHOENIX 1 ⁽²⁹⁾ e PHOENIX 2 ⁽³⁰⁾ avaliaram a eficácia e a segurança do ustequinumabe, em um período de 76 semanas de acompanhamento. O objetivo principal dos estudos PHOENIX 1 e 2 foi avaliar a porcentagem de pacientes que obtiveram resposta PASI 75 na 12ª semana. PHOENIX 1 também avaliou a porcentagem de pacientes que obtiveram uma pontuação na Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment – PGA*) de “ausente” (0) ou “mínimo”(1) na 12ª semana, manutenção de uma resposta PASI 75 com ustequinumabe com o passar do tempo e o impacto do ustequinumabe nas avaliações de qualidade de vida, incluindo o DLQI.

PHOENIX 1 e 2 mostraram que o ustequinumabe proporciona uma melhora rápida e clinicamente significativa após apenas 2 doses. Na 12ª semana, 66,7% dos pacientes que receberam 45 mg e 75,7% dos que receberam 90 mg de ustequinumabe tiveram PASI 75 em comparação com 3,7% dos pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$). O nível máximo de resposta foi observado com 6 meses e mantido até 76 semanas. Os sintomas gradualmente recorreram após suspensão da terapia, o que demonstra que o bloqueio de IL-12 e IL-23 é temporário. Em pacientes que pararam o ustequinumabe, a resposta foi restaurada na 12ª semana de reinício do tratamento. Os respondedores parciais (pacientes que obtiveram PASI ≥ 50 e ≤ 75) representavam um grupo com características distintas como elevada massa corporal, uma longa história

de psoríase, história de artrite psoriásica e grande resistência a agentes biológicos. Os resultados foram efetivos por pelo menos um ano, quando administrado a cada 12 semanas, e os eventos adversos foram mínimos, sugerindo que o tratamento foi seguro. No geral, os efeitos colaterais não exigiram ajuste do tratamento, não se relacionaram à dose e não foram considerados graves.

Outro importante trabalho comparou o ustequinumabe com o etanercepte para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, em um estudo multicêntrico, fase III, randomizado, denominado ACCEPT⁽³¹⁾. Os autores designaram aleatoriamente 903 pacientes (etanercepte = 347, ustequinumabe 45 mg = 209, ustequinumabe 90 mg = 347) com psoríase em placas de intensidade moderada a grave. O objetivo principal foi avaliar a porcentagem de pacientes que atingiu uma resposta PASI 75 em 12 semanas, para cada grupo de tratamento. Os objetivos secundários foram avaliar a proporção de doentes com PGA 0 ou 1 na 12^a semana e a proporção de doentes que atingiram resposta PASI 90 na 12^a semana. A eficácia do ustequinumabe foi considerada superior. Neste estudo, os eventos adversos foram observados em menos de 2% dos pacientes recebendo ustequinumabe, como infecção do trato respiratório, artralgia, cefaléia e infecções.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed)⁽³³⁾, The Cochrane Library (via Bireme)⁽³⁴⁾ e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*)⁽³⁵⁾. Os termos utilizados na busca foram “psoriasis”, “etanercept”, “adalimumab”, “infliximab”, “ustequinumab”, “biologics”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 01/05/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Além dos estudos apresentados pelos demandantes, foram encontradas duas meta-análises recentes (Langley et al. ,2010 ⁽²²⁾ e Dommasch et al. ,2011 ⁽³²⁾) que foram realizadas com metodologias diferentes, mas geraram conclusões semelhantes a respeito da segurança dos imunobiológicos.

Na meta-análise de Langley et al. (2010) sobre segurança dos antagonistas do Fator de Necrose Tumoral (Adalimumabe, Infliximabe e Etanercepte) utilizou-se o Número Necessário de Pacientes que se Necessita para Tratar (NNT) para avaliar a magnitude do efeito, da eficácia de um medicamento comparativamente ao outro, e o *Número Necessário para Ocorrer Dano (NNH)* como medida de avaliação da segurança. Os biológicos foram usados nas doses previamente aprovadas, com seguimento dos pacientes variando entre 10 a 24 semanas. O estudo concluiu que os três medicamentos possuem perfis de segurança similares, com intervalos de confiança que se superpõem.

Dommasch et al. (2011) também realizaram uma metanálise de estudos clínicos placebo-controlados com as medicações infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe, usados no tratamento de psoríase em placas e artrite psoriásica, visando avaliar a relação entre os riscos e o benefício do uso dessas medicações, levando em consideração principalmente os eventos de malignidades e infecções graves. No estudo, os autores concluem que o benefício supera os riscos do uso das medicações durante a avaliação de 12 a 30 semanas. Observou-se neste estudo que houve aumento no número de câncer de pele não-melanoma nos grupos que usaram a medicação quando comparados ao grupo placebo. Os autores não observaram aumento estatisticamente significativo de infecções graves e também não observaram risco estatisticamente significativo maior de câncer nos pacientes tratados com antagonistas do TNF. Ressalta-se, porém, que são necessários estudos mais detalhados, de longo prazo para permitir melhor análise dos perfis de segurança das medicações analisadas em longo prazo.

Os curtos prazos estudados com os medicamentos sob avaliação consistem fortes limites à sua difusão para a assistência, dado à necessidade premente de gerar conhecimentos sobre os desfechos e aspectos de segurança, sobretudo, com a

observação de seu desempenho na população brasileira, em mais longo prazo.

Embora o primeiro estudo randomizado sobre o uso de biológicos para o tratamento da psoríase tenha sido publicado há dez anos, os estudos publicados até o momento não apresentam comparadores adequados e o tempo de seguimento é reduzido, incompatível com o caráter crônico da doença.

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

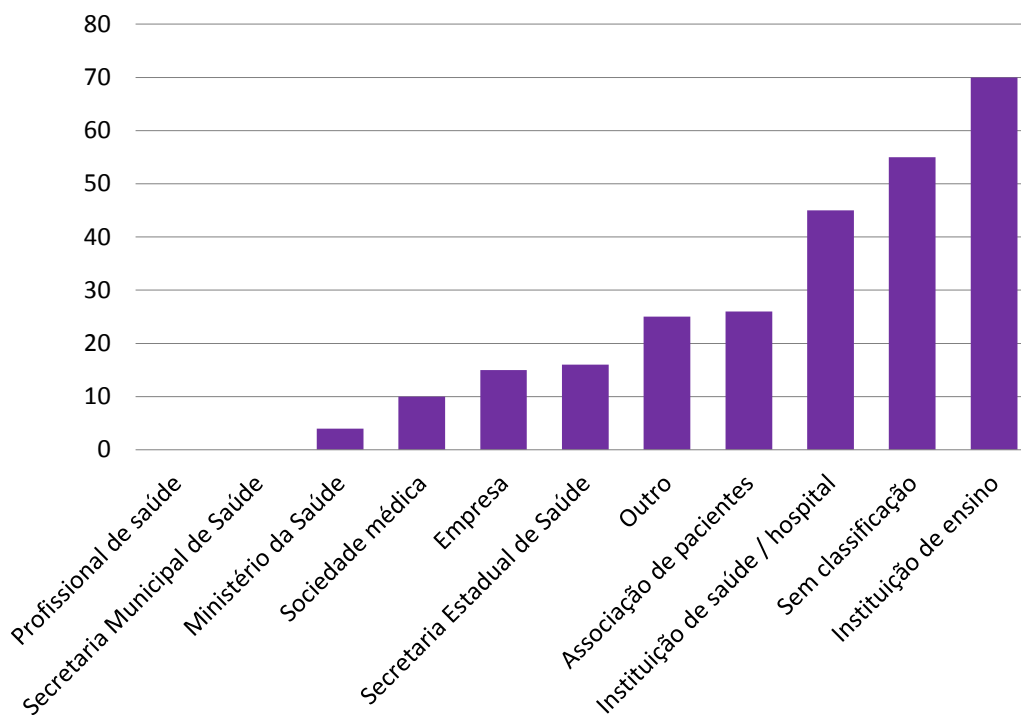
A incorporação de medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave refratária à fototerapia e tratamento local e sistêmico, já disponíveis no SUS requer estudos de boa qualidade metodológica, contra comparador ativo, com tempo de observação compatível com o perfil de doença crônica.

Assim, por apresentarem evidências frágeis, a CONITEC, em 5ª reunião ordinária de 1º/06/12, recomendou a não incorporação dos medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe) no tratamento da psoríase de grau moderado a grave em adultos.

6. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 15/2012 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da psoríase moderada a grave em adultos” foi realizada de 15 a 24 de junho de 2012. Foram recebidas 266 contribuições, sendo um número maior de contribuições de instituições de ensino, conforme gráfico abaixo. Os profissionais de saúde deram suas contribuições dentro da opção instituições de ensino, justificando o número zero nas contribuições no gráfico.

Contribuições



As contribuições perpassaram, em síntese, os seguintes temas: sobre o custo do medicamento, todos dizendo que os custos para o paciente e para o estado acabam sendo maiores quando o paciente não melhora, inclusive com conseqüências psicológicas, sociais, internações e com comorbidades. Outro aspecto sobre o custo foi que o tratamento é extremamente caro e impossível de ser pago por grande parte da população brasileira. Houve também muitos relatos de pacientes expondo a dificuldade de conviver com a doença e outros relatando a melhora que teve com o uso de imunobiológicos. Muitas contribuições contestando o porquê de os imunobiológicos não serem incluídos para psoríase se já são para algumas doenças como a artrite psoriásica, artrite reumatóide e Doença de Crohn.

Houve contribuições contestando a não incorporação baseada apenas nas limitações quanto ao curto período de seguimento apresentados nos estudos, quando deveria, outrora, reforçar os benefícios apresentados pelos estudos, enquanto busca resposta quanto a possíveis efeitos colaterais de longo prazo a partir de estudo de outras áreas da ciência como a Reumatologia.

A maioria dos estudos apresentados nas contribuições já estão incluídos neste relatório e outros poucos não foram incluídos por não preencherem os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Houve uma grande contribuição da Sociedade Brasileira de Dermatologia dizendo que imunobiológicos são considerados seguros, essenciais e indispensáveis como alternativa terapêutica para o tratamento da Psoríase moderada a grave. Estas opções terapêuticas são validadas pelos especialistas nacionais no tratamento da Psoríase e possuem sólidos dados clínicos que respaldam seu uso na prática clínica diária por profissionais capacitados e dentro das recomendações do Consenso desta Sociedade. Foi questionado também o impacto orçamentário e a segurança do uso dos biológicos no longo prazo com o discurso de que as mesmas drogas já estão liberadas para o tratamento de doenças como a artrite reumatoide, Doença de Crohn e principalmente a artrite psoriásica.

Três empresas: Abbott, Janssen-Cilag e Pfizer, também fizeram suas contribuições reforçando a eficácia e segurança de seus respectivos medicamentos.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Após a análise das contribuições da consulta pública e nova busca na literatura por estudos clínicos e revisões sistemáticas realizada pela Secretaria Executiva da CONITEC, concluiu-se que:

- a duração média dos estudos clínicos que avaliaram a eficácia dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase é curta (12 semanas); enquanto que a média de duração dos estudos que avaliaram a eficácia destes medicamentos para artrite psoriásica e artrite reumatoide foi de 24 a 52 semanas. Ainda, os medicamentos biológicos vem sendo usado no País há uma década para artrite reumatoide refratária a tratamento, o que faz com que o seu perfil de segurança seja bastante conhecido.

- os estudos avaliaram a psoríase moderada a grave, no entanto não há uma definição clara do que seria psoríase grave, situação em que o benefício do uso de biológicos, que tem perfil de segurança ainda incerto, talvez pudesse justificar o risco.
- nos pacientes com psoríase grave a duração do efeito dos medicamentos é relativamente pequena e até o momento não há evidência que demonstre a resposta sustentada dos biológicos nestes pacientes.
- permanece a incerteza quanto a melhor terapêutica de longo prazo tendo em vista cronicidade da doença.
- não se sabe se o medicamento pode ser descontinuado ou reduzido, quando ocorrem as remissões, sendo importante que sejam realizados estudos de longo prazo de eficácia e segurança.
- O perfil de segurança de um medicamento depende das características do produto e também da doença de base que está sendo tratada. Assim no caso da psoríase moderada a grave estes medicamentos biológicos, que sabidamente tem efeito imunodepressor, tem apresentado mesmo em estudos de curta duração aumento significativo do risco de infecções e câncer de pele.
- A CONITEC reavaliará a matéria desde que haja fato novo, novas evidências que reduzam a incerteza quanto a essa incorporação no SUS

Assim, na reunião da CONITEC aos dois dias do mês de agosto de 2012, após discussão, os membros presentes, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação dos medicamentos infliximabe, adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe para o tratamento da Psoríase Moderada a Grave.

Cabe ressaltar, que caso sejam publicadas novas evidências, a CONITEC reavaliará o assunto.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 17/2012, na 7ª reunião ordinária de 02/08/2012.

8. DECISÃO

PORTARIA Nº 38, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar os medicamentos biológicos: infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave em adultos no Sistema Único de Saúde (SUS) e recomendar que sejam consultadas as organizações de pacientes e especialistas na área e que, se cabível, seja realizado novo processo de avaliação do tema.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado os medicamentos biológicos: infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave em adultos no Sistema Único de Saúde (SUS); e recomenda que sejam consultadas as organizações de pacientes e especialistas na área e que, se cabível, seja realizado novo processo de avaliação do tema.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicada no Diário Oficial da União: D.O.U. nº 194, de 05 de outubro de 2012, pág.98, seção 2.

9. REFERÊNCIAS

1. Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso Latinoamericano de Psoriasis – Guías de Tratamiento. Actualización 2009. 2009; 33.
2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009 sep; 61(3): 451-85.
3. Meier M, Sheth P. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl dermatol*. 2009 jan; 38:1-20.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento. Rio de Janeiro: SBD; 2009.
5. Guttman-Yassky E, Nogales KE, Krueger J. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 may; 127(5): 1110-8.
6. Langley RG, Krueger GG, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 mar; 64(suppl 2): ii18-23; discussion ii254-5.
7. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta dermatovenerol Croat*. 2010 dec;18(4):297-304
8. Naldi L, Mercuri S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):114-8.
9. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7
10. Feldman SR. Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. In: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?source=search_result&search=psoriasis&selectedTitle=2~150
11. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008 sep; 159(30):513-26.

- 12.** Van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008; 159(5):1177-85.
- 13.** Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2009 Jan;219(3):239-49.
- 14.** Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P et al. Long-term safety and efficacy of Etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(8):928-37.
- 15.** Ortonne JP, Griffiths C, Daudén E, Strohal R, Robertson D, Pedersen R et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3(6):651-65.
- 16.** Daudén E, Griffiths CE, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Dec;23(12):1374-82.
- 17.** Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):598-603.
- 18.** Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, Chiou CF, Patel V, Xia HA et al. Patient-Reported Outcomes and Health-Care Resource Utilization in Patients with Psoriasis Treated with Etanercept : Continuous versus Interrupted Treatment. *Value Health*. 2008;11(3):400-7
- 19.** Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial (REVEAL). *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan; 58(1):106-5.
- 20.** Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar; 158(3):558-66
- 21.** Bansback N, Sizto S, Sun H, et al. Efficacy of Systemic Treatments for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*.

2009; 219(3):209-18

- 22.** Langley RG, Strober BE, Gu Y, Rozzo SJ, Okun MM. , Volume 371, Issue 9625, Pages 1675 – 1684, 17 May 2008. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2010;162:1349–1358
- 23.** Witherfield L, Menter, A. Infliximab. *Dermatologic Therapy*, 2004;17: 409–426
- 24.** Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:534–42.
- 25.** Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367–74
- 26.** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:3.e1–15.
- 27.** Menter A, Gordon K, Carey W et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:31–8.
- 28.** Reich K, Griffiths, C. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab *Arch Dermatol Res* 2008; 300:537–544.
- 29.** Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 /23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double- blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371:1665–74.
- 30.** Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 /23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double- blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675–84.
- 31.** Griffiths CEM, Strober B, Fidelus-Gort R, Menter A. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28

32. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1035-50. Epub 2011 Feb 18.

33. Medline, via *Pubmed*. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>> Acessado em 01/05/2012.

34. The Cochrane Library. Disponível em:
<<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>> Acessado em 01/05/2012.

35. Center for Reviews and Dissemination. Disponível em:
<<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>> Acessado em 01/05/2012.