

Adalimumabe, etanercepte, infliximabe,
secuquinumabe e ustequinumabe para
psoríase moderada a grave

Nº 385

Outubro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 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

<http://conitec.gov.br>



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Custo por resposta para PASI 75, PASI 90 e PASI 100, considerando tempo até resposta clínica ou falha terapêutica	28
FIGURA 2. Custo por reposta PASI 75 dos medicamentos biológicos – caso base, baixo (menor valor de eficácia) e alto (maior valor de eficácia) no primeiro ano de tratamento	29
FIGURA 3. Custo por reposta PASI 90 dos medicamentos biológicos – caso base, baixo (menor valor de eficácia) e alto (maior valor de eficácia) no primeiro ano de tratamento	30
FIGURA 4. Custo por resposta PASI 75, 90 das terapias para tratamento da psoríase moderada a grave.....	32
FIGURA 5. População com psoríase.....	34
FIGURA 6. Preços unitários praticados para compra de alimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe no brasil e no exterior.	40
FIGURA 7. Contribuições de opinião ou experiência de acordo com a origem geográfica (n = 1.054).....	48
FIGURA 8. Contribuições de opinião ou experiência de acordo com a origem categórica	49
FIGURA 9. Principais motivos relatados de concordarem com a recomendação da incorporação de medicamentos biológicos para psoríase no SUS.....	50
FIGURA 10. Principais motivos relatados por concordarem parcialmente da incorporação de medicamentos biológicos para psoríase no SUS.....	52
FIGURA 11. Principais motivos relatados por concordarem parcialmente da incorporação de medicamentos biológicos para psoríase no SUS.....	54
FIGURA 12. Contribuições técnico-científicas de acordo com a origem geográfica (n = 336).....	56
FIGURA 13. Contribuições técnico-científicas de acordo com a origem categórica	56
FIGURA 14. Assuntos abordados nas contribuições técnico científicas.....	57
FIGURA 15. Análise de custo por resposta dos biológicos no tratamento da psoríase na obtenção do PASI 90 (adaptado pela CONITEC).....	81
FIGURA 16. Análise de custo por resposta dos biológicos na obtenção do PASI 75 (janssen-cilag farmacêutica ltda).....	85
FIGURA 17. Análise de custo por resposta a longo prazo (milhares de reais) dos biológicos na obtenção do PASI 75 de (janssen-cilag farmacêutica ltda).....	86
FIGURA 18. Custo por resposta PASI dos biológicos	90
FIGURA 19. Custo por resposta PASI 75 dos biológicos	90
FIGURA 20. Custo por resposta PASI 90 dos biológicos	91
FIGURA 21. Eficácia dos biológicos na obtenção do PASI 90	91



LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Pergunta estruturada (PICO)	15
QUADRO 2: Buscas nas bases de dados – revisões sistemáticas e meta-análises	15
QUADRO 3: Estudos selecionados e motivos das exclusões	16
QUADRO 4: Medicamentos potenciais para o tratamento da psoríase moderada a grave	44
QUADRO 5. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo fabricante	79

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Medicamentos biológicos	14
TABELA 2: Informações sobre o tempo de seguimento dos estudos com cada fármaco	20
TABELA 3. Resultados de medicamentos para o tratamento de psoríase moderada a grave até 16 semanas	24
TABELA 4. Resultados de medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave até 24 semanas	24
TABELA 5. Dados de posologia e custos dos tratamentos	26
TABELA 6. Custo incremental por respondedor durante 12 a 28 semanas	29
TABELA 7. custo incremental por respondedor PASI-75 vs cuidados de suporte	31
TABELA 8. custo incremental por respondedor PASI-90 vs cuidados de suporte	31
TABELA 9. quantidade de comprimidos de metotrexato, acitretina e ciclosporina dispensados no ano de 2017 a partir do CID 10 de psoríase (L40)	33
TABELA 10. Custo de tratamento com medicamentos biológicos	35
TABELA 11. CENÁRIO 1	35
TABELA 12. CENÁRIO 2	36
TABELA 13. CENÁRIO 3	37
TABELA 14. CENÁRIO 4	38
TABELA 15: Países e páginas da internet utilizadas na busca de preços internacionais	39
TABELA 16. CENÁRIO 5	46
TABELA 17: Durações dos ensaios (incluindo extensões abertas) e regimes posológicos	59
TABELA 18. Custos dos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave	89
TABELA 19. Cenários de impacto orçamentário	92
TABELA 20. Impacto orçamentário	92



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	I
LISTA DE QUADROS	II
LISTA DE TABELAS.....	II
CONTEXTO.....	IV
RESUMO EXECUTIVO.....	6
1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. A DOENÇA	8
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	8
2.2. TRATAMENTOS.....	9
3. AS TECNOLOGIAS.....	12
4. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA	15
5. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS	18
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	22
7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
8. PREÇO INTERNACIONAL	38
9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS	42
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	43
11. CONSIDERAÇÕES GERAIS	45
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
13. CONSULTA PÚBLICA	47
13.1 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	48
13.2 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	55
13.3 CONTRIBUIÇÃO DAS EMPRESAS FABRICANTES.....	77
13.4 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	93
14. DELIBERAÇÃO FINAL.....	93
15. DECISÃO	94
16. REFERÊNCIAS.....	99
17. ANEXO 1 – TABELAS COM DETALHAMENTO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	107



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 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 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 recomendações 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.



Cabem à Secretaria-Executiva –exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e secuquinumabe.

Indicação: psoríase moderada a grave refratária aos tratamentos convencionais.

Demandante: SCTIE

Contexto: a psoríase é uma doença crônica imunomediada que acomete principalmente a pele e as articulações. Traz impacto negativo na qualidade de vida e aumento de mortalidade para os casos de doença grave. Medicamentos imunobiológicos não fazem parte do rol de tratamentos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), porém, para os casos de psoríase moderada a grave que não respondam ao tratamento sistêmico padrão ou tenham contraindicação a ele, os imunobiológicos devem ser indicados, geralmente apresentando melhora importante do quadro.

Perguntas: “Os medicamentos biológicos etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe são efetivos para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave refratária às terapias não biológicas?”

“Existe alguma evidência de superioridade entre os medicamentos biológicos ou entre as suas classes?”

Evidências científicas: revisões sistemáticas e metanálises mostram que etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe são medicamentos seguros para uso em psoríase moderada a grave atingindo pelo menos 75% de redução do escore PASI (*Psoriasis Area and Severe Index*), chamado de PASI 75, (um dos principais instrumentos de avaliação do curso clínico da psoríase, considerando sua extensão e severidade), em até 16 semanas de tratamento, na maioria dos casos.

Avaliação Econômica: o custo por resposta PASI 75 foi menor para etanercepte (R\$ 7.941,82), seguido por adalimumabe (R\$ 8.203,39) e infliximabe (R\$ 18.988,42). Os medicamentos com maior custo por resposta foram o secuquinumabe (R\$ 39.693,16) e ustequinumabe (R\$ 56.236,54). Para a relação custo resposta na obtenção do PASI 90 o adalimumabe (R\$ 15.883,64) foi o medicamento que teve a menor relação custo/resposta, seguido do etanercepte (R\$ 15.883,64). Dados limitados estavam disponíveis no PASI 100; no entanto, o custo por resposta adicional foi maior do que o PASI 75 e o PASI 90 com base nos dados disponíveis.

Impacto Orçamentário: Considerando a incorporação dos cinco medicamentos biológicos no SUS de acordo com a classificação de menor para maior custo por resposta obtida na avaliação econômica, observou-se que o custo estimado no primeiro ano seria de aproximadamente R\$ 32 milhões e após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 1 bilhão. Já no cenário considerando os biológicos com menor custo/resposta (adalimumabe e etanercepte) o custo estimado no primeiro ano foi de aproximadamente R\$ 16 milhões. Após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 577 milhões. No cenário considerando adalimumabe como primeira linha e secuquinumabe como segunda linha, o custo estimado no primeiro ano seria de aproximadamente R\$ 15,6 milhões e após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 956 milhões.



Avaliação por outras agências internacionais: as agências internacionais de avaliação de tecnologias do Reino Unido e Canadá recomendam o uso dos cinco biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave salvo algumas considerações.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da CONITEC presentes na 70ª reunião do plenário, no dia 30/08/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do infliximabe para psoríase. Deliberaram ainda, por unanimidade, recomendar a incorporação do adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha da psoríase (terapia padrão); secuquinumabe e ustequinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A incorporação do etanercepte foi recomendada na primeira etapa de tratamento da psoríase após falha de terapia de primeira linha em pacientes pediátricos.

Decisão: Incorporar o adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 50 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40; **Incorporar o secuquinumabe** na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 51 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40; **Incorporar o etanercepte** na primeira etapa de tratamento da psoríase após falha de primeira linha em pacientes pediátricos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 52 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40; **Incorporar o ustequinumabe** na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 53 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40; **Não incorporar o infliximabe** para o tratamento da psoríase no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 54 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40.



1. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: SCTIE

A psoríase moderada a grave é uma doença que traz importante impacto negativo na qualidade de vida e acarreta em aumento da mortalidade para os pacientes acometidos. Os medicamentos disponibilizados atualmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não são suficientes para controle da doença em alguns casos selecionados. Para estes, os imunobiológicos estão indicados, trazendo melhoria em desfechos importantes como redução no *Psoriasis Area and Severe Index* (PASI) e melhora na qualidade de vida.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A psoríase é uma doença crônica multissistêmica imunomediada que acomete principalmente a pele e as articulações (1–6). Fatores genéticos, ambientais e imunológicos estão implicados na sua fisiopatologia (2–5).

Os pacientes acometidos têm maior chance de desenvolverem outras doenças, especialmente as cardiovasculares e metabólicas por seu caráter inflamatório em comum. Há a elevação da produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interferon (IFN)-gama, interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-17, estimulados pela ativação das células Th-1 e Th-17, gerando efeitos vasculares, na ação da insulina, no metabolismo lipídico e na imunidade (2,3,5,7). Outras comorbidades associadas são alcoolismo, depressão, colite e artrite reumatoide (3,7,8).

Os homens e as mulheres são igualmente acometidos (2). A doença pode ocorrer em qualquer idade, com 2 picos de maior incidência: na segunda e na quinta décadas de vida (2). Tem ocorrência universal, com prevalência variando entre 0,6 a 4,8% (3). Não há dados nacionais, mas estima-se que no Brasil acometa 1% da população (2).

A psoríase tem apresentação clínica polimórfica, sendo que as lesões clássicas caracterizam-se por placas eritematoescamosas bem delimitadas, de número e tamanho variáveis, podendo ser de assintomáticas a pruriginosas, localizadas principalmente em áreas de atrito, como cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região pré-tibial e região sacra (2). Seus



achados são cíclicos, com períodos de remissões e exacerbações (9). Lesões ungueais costumam estar presentes em cerca de 50-80% dos casos, sendo as mais frequentes a onicólise e as depressões cupuliformes (2,10).

Além da forma clássica descrita, que é a chamada psoríase vulgar, há outros padrões clínicos, sendo os principais a psoríase invertida (lesões em áreas intertriginosas), psoríase gutata (pequenas pápulas eritematoescamosas em formato semelhante a gotas, mais comum em jovens após quadros infecciosos), psoríase eritrodérmica (acometimento de mais de 90% da superfície corporal e comprometimento do estado geral) e psoríase pustulosa (3 apresentações principais de pústulas estéreis: von Zumbusch, quadro generalizado e comprometimento do estado geral; generalizada na gravidez; e palmo plantar) (2).

Seu diagnóstico é fundamentalmente clínico, mas em casos de dúvida diagnóstica pode-se realizar exame anatomopatológico (9). O tratamento é direcionado conforme a gravidade (leve, moderada ou grave) e/ou em relação ao comprometimento na qualidade de vida. Aproximadamente 80% dos pacientes com psoríase apresentam doença leve a moderada, enquanto 20% apresentam doença moderada a grave (4,11).

Esta doença gera impacto negativo importante da qualidade de vida, podendo ocasionar prejuízo físico e mental aos pacientes, equiparável ao observado em outras doenças, como câncer, artrite, hipertensão e outras doenças cardíacas, diabetes e depressão (4,12,13).

Há diversos instrumentos para avaliar a gravidade da psoríase e, dessa forma, guiar o seu tratamento. Também são utilizados para realizar o seguimento da resposta à terapêutica instituída. Para avaliação da gravidade clínica, costuma-se utilizar três escores: o *Psoriasis Area and Severe Index* (PASI), o *Body Surface Area* (BSA) e *Psoriasis Global Assessment* (PGA). Já para a qualidade de vida, o questionário DLQI (*Dermatology life quality index*) é o mais citado. Considera-se como psoríase grave quando o PASI, e/ou BSA e/ou DLQI tem pontuações superiores a 10 (14,15).

2.2. Tratamentos

Por ser uma doença altamente prevalente e com um impacto considerável na qualidade de vida, torna-se importante oferecer o melhor tratamento (16). Além disso, a psoríase grave está associada a uma mortalidade elevada e diminuição na expectativa de vida em 3,5 anos para homens e 4,4 anos para mulheres (17).



Nem sempre a extensão das lesões tem correlação direta com o comprometimento na qualidade de vida, uma vez que casos mais localizados, porém em regiões nobres, como face, mãos e genitálias impactam negativamente e de forma importante na qualidade de vida dos pacientes acometidos (2).

Para os casos de psoríase leve, o tratamento indicado é o uso de medicamentos tópicos, como corticosteroides, calcipotriol e ácido salicílico (2,18). Já para a psoríase moderada a grave, o tratamento deve ser sistêmico, sendo a primeira opção a fototerapia ultravioleta B (UVB) de banda estreita ou psoraleno associado à fototerapia com ultravioleta A (PUVA). Caso não haja resposta após 20 sessões, ou para os pacientes com intolerância, contraindicação ou indisponibilidade de acesso a esse tratamento, o passo seguinte é introduzir medicamentos sistêmicos. Pode-se iniciar com metotrexato (para homens, mulheres inférteis ou mulheres em idade fértil com contracepção adequada), ou acitretina (para homens e mulheres inférteis), ou ciclosporina. A ciclosporina deve ser usada por tempo limitado e logo após um dos outros dois fármacos (2). Alguns autores preconizam um rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas, já que é uma doença crônica com recidivas e remissões (18).

Os medicamentos sistêmicos convencionais são de grande valia para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. No entanto, há casos que não respondem ao seu uso. Sobre o metotrexato, estudos mostram que 36-60% dos pacientes alcançaram uma redução de 75% do PASI inicial, com doses de até 25 mg em até 16 semanas (2). Já a acitretina promove uma diminuição do PASI em 60 a 70% (no PASI 50) e em 30 a 40% (no PASI 75), depende da dose e tempo de duração do tratamento. Considera-se que haja 20% de falhas terapêuticas com este medicamento (2). Em relação à ciclosporina, 50 a 70% dos pacientes tratados com 2,5-5,0 mg/kg/dia obtiveram remissão parcial (PASI 75) e 30 a 50% remissão completa (PASI 90), após 12 semanas (2).

A resposta ao metotrexato é avaliada em 6 semanas e à acitretina em 3 meses. Casos sem resposta ou que apresentem intolerância ou contraindicação devem evoluir para o uso de imunobiológicos (2). Os medicamentos biológicos utilizados são etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe. Atualmente, esses medicamentos não estão no rol de opções ofertadas pelo SUS para psoríase, mas já há evidências consistentes que indicam seu uso para esses casos selecionados geralmente com boa resposta e segurança.



Tratamentos atualmente disponíveis no SUS

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Psoríase do Ministério da Saúde (MS) preconiza os seguintes tratamentos para psoríase moderada a grave na ordem que segue (18):

- Tratamento tópico como terapêutica complementar à sistêmica: corticosteroides tópicos e calcipotriol;
- Fototerapia: mostra efeitos benéficos através das ações da radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, redução da hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T;
 - Fototerapia com radiação ultravioleta B (UVB) de banda estreita: Em altas doses é praticamente tão efetiva quanto a fototerapia com PUVA, com tempo de tratamento para obtenção de remissão discretamente maior. Tem por vantagem ser mais bem tolerada e não necessitar de tantos cuidados após a sessão por fotossensibilidade. Pode ser utilizada na gestação e lactação e não está contraindicada em casos de insuficiências renal ou hepática avançadas;
 - Psoraleno mais fototerapia com radiação ultravioleta A (PUVA): Está indicada na falha de resposta à fototerapia com UVB. Deve-se atentar para seus efeitos carcinogênicos, especialmente nos fototipos mais baixos. Utiliza psoraleno mais radiação ultravioleta A (PUVA) para aumentar a sensibilidade à radiação UVA, sendo o mais utilizado o 8-metoxipsoraleno (8-MOP);
- Metotrexato (MTX): 1º linha; fármaco imunossupressor estruturalmente análogo do ácido fólico, interfere divisão celular, inibindo sua proliferação;
- Acitretina: 2º linha; fármaco retinoide derivado da vitamina A que atua na modulação da proliferação epidérmica e na reação inflamatória. Pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados na forma pustulosa e eritrodérmica (nesses casos é 1º linha);
- Ciclosporina: 3º linha; fármaco imunossupressor altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase que atua na indução de imunossupressão pela inibição de citocinas inflamatórias como a interleucina 2 e o interferon gama. Não deve ser usado em associação com fototerapia.



3. AS TECNOLOGIAS

Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e secuquinumabe

Os 5 medicamentos são imunobiológicos e têm por mecanismo de ação inibir o TNF-alfa, fator relacionado à manutenção do processo inflamatório (etanercepte, infliximabe e adalimumabe), ação anti-IL-12/23 (ustequinumabe) e ação anti-IL-17 (secuquinumabe). Para os pacientes adultos com psoríase de grau moderado a grave que apresentem falha de resposta ou contraindicação ao uso de fototerapia, metotrexato, acitretina e ciclosporina, os biológicos devem ser indicados (2,15). As informações sobre os medicamentos estão descritas na tabela 1.

Além disso, necessitam de exames pré-tratamento, sendo recomendados os seguintes: teste de Mantoux e radiografia de tórax, hemograma, bioquímica, função hepática e renal, sorologias para hepatites e HIV, exame ginecológico, avaliação prostática e atualização do calendário vacinal. Como monitorização, necessita-se RX de tórax a cada ano; hemograma, bioquímica, função hepática e renal, a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico; sorologia para hepatites, HIV; exame ginecológico; avaliação prostática. Mantém-se a contraindicação da vacinação com micro-organismos vivos (2).

Para a administração desses medicamentos, é necessário a supervisão e orientação médica, sendo que o infliximabe necessita de administração via intravenosa e os demais são de administração subcutânea. O etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe podem ser autoadministrados pelos pacientes após treinamento adequado na técnica de administração subcutânea (2,15,19,20,21,22,23).

Em outubro de 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou um relatório de recomendação contrário à incorporação dos medicamentos biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da psoríase moderada a grave em adultos. Os motivos foram tempo de seguimento curto dos estudos (12 semanas), falta de evidência que demonstrasse a resposta sustentada dos biológicos nestes pacientes, desconhecimento dos critérios de descontinuação e redução de dose em casos de remissão da doença além de aumento significativo do risco de infecções e câncer de pele (15).



Como não há medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase disponíveis no SUS, o presente parecer tem por objetivo analisar as evidências a partir da publicação do relatório da CONITEC e responder as seguintes perguntas:

“Os medicamentos biológicos etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe são efetivos para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave refratária às terapias não biológicas? ”

“Existe alguma evidência de superioridade entre os medicamentos biológicos ou entre as suas classes? ”



Medicamento	Etanercepte	Infliximabe	Adalimumabe	Ustequinumabe	Secuquinumabe
Nome comercial	Enbrel PFS®	Remicade®	Humira®	Stelara®	Cosentyx™
Fabricante/Importador	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.	Janssen Biologics	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	Novartis Pharma Stein AG
Uso aprovado no Brasil	Artrite Reumatoide, Artrite Idiopática Juvenil, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, psoríase em placas, espondiloartrite axial não radiográfica	Artrite Psoriásica, Artrite Reumatoide, Doença de Crohn e Espondilite Anquilosante, psoríase em placas, retocolite ulcerativa	Artrite Reumatoide, Artrite Idiopática Juvenil poliarticular, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, Psoríase em placas, Doença de Crohn, Retocolite ulcerativa	Artrite Psoriásica, psoríase em placas	Artrite Psoriásica, psoríase em placas, espondilite anquilosante
Apresentação comercial	Cartucho contendo 4 seringas com solução injetável contendo 50mg de etanercepte e 8 lençóis umedecidos com álcool	Cada frasco-ampola contém 100 mg de infliximabe	Solução injetável de 40 mg em seringa ou caneta com 0,8 mL de dose única pronta para uso;	Solução injetável de 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola ou 1 seringa preenchida. Solução injetável de 90 mg/1,0 mL em embalagem com 1 seringa preenchida.	Caneta preenchida com 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável
Via de administração	Subcutânea	Intravenosa	Subcutânea	Subcutânea	Subcutânea
Posologia	Administrar 50 mg uma vez por semana. Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas seguido, se necessário, por uma dose de 50 mg uma vez por semana.	Administrar 5 mg/kg por um período mínimo de 2 horas nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, em intervalos de 8 semanas	Administrar dose inicial de 80 mg (duas injeções), seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial	Administrar 45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, usar dose de 90 mg	Administrar 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150 mg
Desfechos esperados	PASI 75 na semana 12	PASI 75 na semana 10	PASI 75 na semana 16	PASI 75 na semana 12	PASI 75 na semana 12

TABELA 1: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS (2,15,19–23)



4. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Com o objetivo de responder à pergunta estruturada PICO (Quadro 1), em 21/08/2017 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library utilizando-se os termos de buscas e filtros conforme descritos no quadro 2. Foram realizadas buscas por revisões sistemáticas e metanálises a partir de 02/05/2012 de acordo com a busca realizada no relatório anterior sobre imunobiológicos no tratamento de psoríase - Relatório da CONITEC nº 13, de outubro de 2012 (15).

QUADRO 1: PERGUNTA ESTRUTURADA (PICO)

População	Pacientes com psoríase moderada a grave refratários a tratamentos locais e sistêmicos não biológicos
Intervenção	Etanercepte, Infliximabe, Adalimumabe, Ustequinumabe ou Secuquinumabe
Comparador	Placebo, terapia padrão (metotrexato, acitretina e ciclosporina) ou imunobiológicos supracitados
Desfechos	Redução do PASI em 75%, eventos adversos, melhora na qualidade de vida

No quadro 2 estão descritos as diferentes bases de dados utilizadas, os termos, os filtros utilizados (tipos de estudos e línguas) e os resultados.

QUADRO 2: BUSCAS NAS BASES DE DADOS – REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES

Base	Estratégia	Resultados
Medline (via PubMed)	"Ustekinumab"[Mesh] AND "Psoriasis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/05/02"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	28
	"Infliximab"[Mesh] AND "Psoriasis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/05/02"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	28
	"adalimumab"[Mesh] AND "Psoriasis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/05/02"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	32
	"Etanercept"[Mesh] AND "Psoriasis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/05/02"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	31
	"secukinumab"[Supplementary Concept] AND "Psoriasis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/05/02"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	9
Exclusão dos artigos duplicados		64



Cochrane Library	"ustekinumab" in Title, Abstract, Keywords and "psoriasis" in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2012 to 2017 in Cochrane Reviews'	01
	"infiximab" in Title, Abstract, Keywords and "psoriasis" in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2012 to 2017 in Cochrane Reviews'	03
	"adalimumab" in Title, Abstract, Keywords and "psoriasis" in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2012 to 2017 in Cochrane Reviews'	02
	"etanercept" and "psoriasis" in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2012 in Cochrane Reviews'	2
	"secukinumab" and "psoriasis" in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2012 in Cochrane Reviews'	0
	Exclusão dos artigos duplicados	04
Embase	'ustekinumab'/exp/mj AND 'psoriasis'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2-5-2012]/sd	38
	'infiximab'/exp/mj AND 'psoriasis'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2-5-2012]/sd	26
	'adalimumab'/exp/mj AND 'psoriasis'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2-5-2012]/sd	34
	'etanercept'/exp/mj AND 'psoriasis'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2012-2017]/py	35
	'secukinumab'/exp/mj AND 'psoriasis'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2012-2017]/py	20
	Exclusão dos artigos duplicados	71

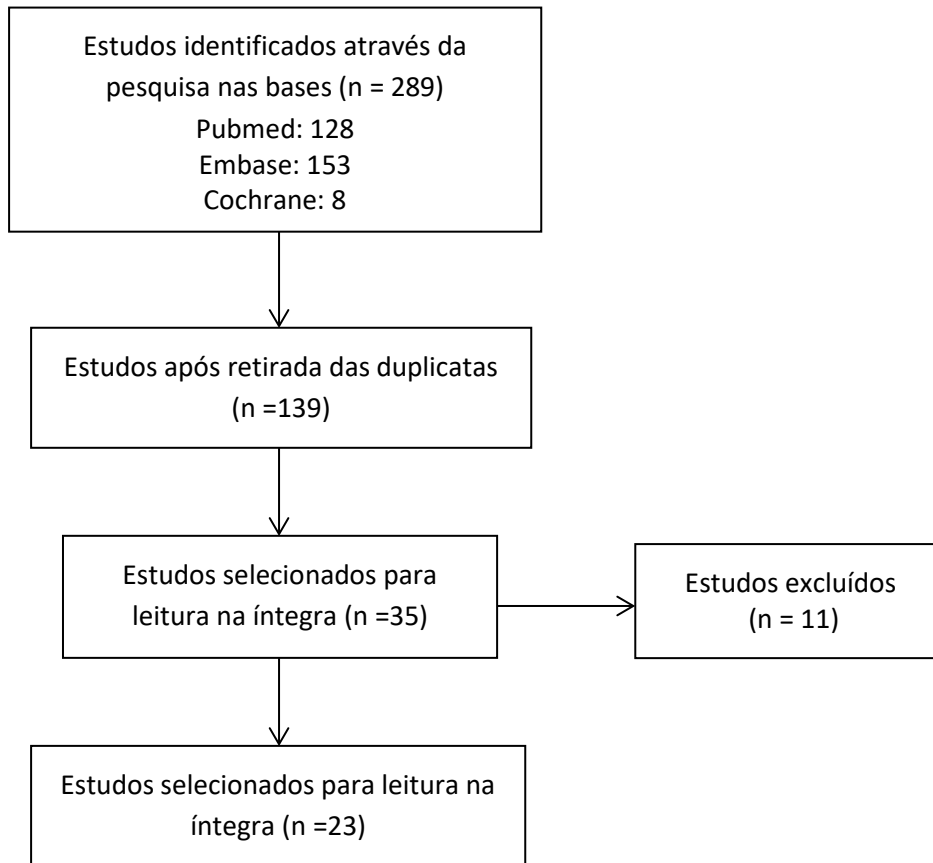
Após a exclusão dos artigos duplicados entre as buscas nas bases, 139 estudos foram avaliados e 23 incluídos para análise no presente parecer. O número de estudos incluídos, excluídos e os motivos das exclusões estão descritos no quadro 3. A tabela 1 apresenta os estudos incluídos.

QUADRO 3: ESTUDOS SELECIONADOS E MOTIVOS DAS EXCLUSÕES

Base	Localizados	Selecionados
Pubmed, Embase e Cochrane	139	<p>23</p> <p>Motivos das exclusões:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não respondem à pergunta PICO: 86 - Não eram metanálise: 16 - Revisão simples e opinião de especialista: 5 - Relato de caso: 1 - Não disponíveis: 8



Fluxograma PRISMA



Os 23 estudos selecionados foram divididos em estudos de avaliação de eficácia, de segurança, e de eficácia e segurança. Segue abaixo o número de estudos de acordo com a divisão. Os dados dos estudos selecionados estão no anexo 1.

1. Estudos de avaliação de eficácia:

- comparação com placebo (1 estudo)
- comparações diretas ou indiretas entre biológicos (5 estudos)
- comparação com terapia padrão (direta ou indireta) (1 estudo)

2. Estudos de avaliação de segurança (7 estudos)

3. Estudos de avaliação de eficácia e segurança

- comparação com placebo (3 estudos)
- comparação entre biológicos (direta ou indireta) (5 estudos)
- comparação com terapia padrão (direta ou indireta) (1 estudo)



5. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

A revisão da literatura permitiu identificar 23 revisões sistemáticas e metanálises que analisaram a eficácia e segurança dos biológicos na psoríase. Os desfechos analisados foram redução PASI em 75%, qualidade de vida e eventos adversos.

A redução de 75% do PASI (PASI 75) é considerada a referência padrão objetiva para definição de sucesso terapêutico na prática clínica diária, bem como nos desfechos primários para a maioria dos ensaios clínicos de psoríase (24,25). Por ser universalmente utilizada, torna-se o parâmetro mais empregado para fundamentar a aprovação de medicamentos, protocolos clínicos e formulação de diretrizes para a tomada de decisões em pacientes com psoríase. Entretanto, com o surgimento de agentes biológicos mais recentes, como o secuquinumabe, o ixequizumabe e o brodalumabe, os pacientes agora são capazes de alcançar o PASI 90 numa proporção muito maior. Entretanto, o objetivo deste parecer foi comparar com a terapêutica padrão como o metotrexato e dados de PASI 90 são escassos para este e outros medicamentos. Ademais, parece não haver uma diferença clinicamente significativa na qualidade de vida ao comparar pacientes que atingem o PASI 75 com PASI 90(25).

Estudos de boa qualidade com os medicamentos convencionais no tratamento da psoríase são raros na literatura (18). O metotrexato foi introduzido como tratamento para a psoríase na década de 1950 e aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) no ano de 1972 para o uso nesta doença antes que ECR fossem realizados com este fármaco. Ele é considerado tratamento sistêmico de primeira linha na psoríase devido ao uso tradicional há mais de 50 anos apresentando bons resultados clínicos (18). Assim, optou-se por incluir, também, neste parecer os trabalhos que compararam biológicos com o placebo, pois são raras as metanálises comparando biológicos com os tratamentos convencionais.

Apesar da comparação com placebo não ser o mais adequado, visto o tratamento desta doença ter vasta gama terapêutica à disposição, a maioria dos ECR de agentes biológicos que compuseram as metanálises incluídas neste PTC avaliaram a eficácia dos fármacos de interesse contra placebo. Poucos ECRs compararam diretamente os agentes biológicos de interesse entre si e com a terapia padrão. Assim, a imensa maioria, desviou da questão PICO definida *a priori*. Logo, todos os desfechos de eficácia advindos das comparações contra placebo e das comparações indiretas de infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe, adalimumabe e



etanercepte foram graduados com nível de evidência moderada com base no critério de “evidência indireta”.

Embora tenham sido encontradas limitações nos estudos incluídos, a maioria das metanálises foi elaborada a partir da revisão de ECR com cegamento adequado. Os resultados dos diferentes estudos foram concordantes nos achados de redução do PASI e melhora da qualidade de vida (DLQI). Além disso, os estudos de maior tempo de seguimento e com grande número de pacientes mostraram que os medicamentos apresentaram um perfil de segurança adequado, reforçando seu potencial benéfico no tratamento da psoríase. Em sua maioria, as comparações com as intervenções de interesse (terapia convencional para psoríase) foram indiretas, pelo reduzido número de estudos controlados com a terapia padrão.

A melhora sustentada do PASI e DLQI foi demonstrada sucessivamente de forma precisa, com intervalos de confiança estreitos, nos diversos estudos incluídos. A exceção foi estudo 13 da tabela que apresentou largo intervalo de confiança (26).

Estudos contra placebo que avaliaram a eficácia destes cinco biológicos em pacientes que já haviam apresentado falha terapêutica com uso da terapia padrão mostraram altas taxas de resposta com os biológicos na redução do PASI e DLQI (estudos 2,3,17,18 e 22 no anexo 1) (27-31). Pode-se inferir, então, que os biológicos são uma adequada opção, com respaldo na literatura, para tratamento de psoríase moderada a grave que não respondeu ao tratamento convencional. Esta indicação está de acordo com as recomendações de *guidelines* de diversas sociedades de dermatologia e protocolos em todo mundo (2,12,32-34).

Os medicamentos biológicos também mostraram melhora da qualidade de vida. A redução do DLQI foi o desfecho de alguns dos trabalhos sendo este alcançado com o ustekinumabe (estudo 15 no anexo 1) (35) e os anti-TNF (estudo 21 no anexo 1) (36) em comparação ao placebo e o infliximabe em comparação ao metotrexato (estudo 23 no anexo 1) (37). O adalimumabe, o etanercepte e o ustekinumabe também foram eficazes em reduzir os sintomas depressivos em pacientes com psoríase (estudo 5 no anexo 1) (38).

Dos 23 estudos, 7 foram financiados diretamente pela indústria. As metanálises incluídas neste parecer foram elaboradas com estratégias de busca abrangentes, de forma que vieses de publicação foram raramente encontrados. Evidenciamos, porém, em alguns estudos,



um potencial viés de seleção, haja vista que estudos com resultados negativos podem não ter sido incluídos em suas análises.

Embora alguns estudos tenham se prolongado por anos, uma parte significativa teve apenas 6 meses de seguimento. Este período pode não ser representativo do real impacto destes medicamentos nos pacientes, em virtude da natureza crônica da doença, e do tempo prolongado de tratamento que ela exige. A tabela 2 traz maiores detalhes sobre o seguimento com cada fármaco. Etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe mantiveram sua eficácia ao longo de 52 semanas em um estudo que avaliou seus resultados através de uma combinação de metanálises e teste de equivalência (estudo 4 no anexo 1) (39). Contudo, etanercepte possui evidência de inferioridade frente a infliximabe e a secuquinumabe em ECRs com comparações diretas (37).

TABELA 2: INFORMAÇÕES SOBRE O TEMPO DE SEGUIMENTO DOS ESTUDOS COM CADA FÁRMACO

Fármaco	Número de estudos	Número de estudos com até 24 semanas de seguimento	Tempo mínimo de seguimento	Tempo máximo de seguimento
Infliximabe	15	10	10 semanas	2 anos
Etanercepte	17	8	12 semanas	5 anos
Adalimumabe	14	8	12 semanas	12 anos
Ustequinumabe	16	9	12 semanas	5 anos
Secuquinumabe	6	3	12 semanas	52 semanas

A busca identificou 7 estudos de comparações indiretas entre biológicos, com avaliações de segurança e eficácia. Estudos comparando diretamente e indiretamente infliximabe, ustequinumabe e adalimumabe com o metotrexato mostraram superioridade dos biológicos (estudos 7 e 23 no anexo 1) (37,40). Um ranking de eficácia chegou a ser produzido em um dos trabalhos com a seguinte ordem: infliximabe > ustequinumabe ≈ adalimumabe ≈ etanercepte > alefacepte ≈ metotrexato > placebo (estudo 7 no anexo 1) (40).

Mediante a complexidade do manejo da psoríase, o conceito de várias opções disponíveis para um tratamento convencional eficaz se faz necessário (fototerapia, metotrexato,



acitretina e ciclosporina). Este conceito deve também ser estendido aos biológicos. Isto permite individualizar o tratamento, bem como a troca de medicamentos, já que muitos pacientes apresentam falha terapêutica primária, intolerância ou perda de resposta ao longo do tratamento. Para isso, é importante também a disponibilidade de diferentes vias de ação, como os anti-TNF, anti-IL12/23 e anti-IL17.

O infliximabe parece ter as taxas de resposta mais rápidas, sendo uma boa opção para a psoríase eritrodérmica e a psoríase pustulosa generalizada de von Zumbusch. Nestes casos há generalização da doença, com evolução mais agressiva e maior mortalidade, de forma que uma resposta mais célere se faz necessária. Tem como desvantagem a via de administração endovenosa, necessitando de centros de infusão ou hospitais-dia para a sua implementação. Parece também ter um perfil de segurança inferior aos outros biológicos, sendo mais associado a quadros eczematosos, reações infusionais levando à sua descontinuação, desenvolvimento de casos lúpus-símile e reativação de tuberculose (estudos 14 e 18 no anexo 1)(30,41). Apresenta alta taxa de desenvolvimento de anticorpos antidroga que pode levar a uma redução da eficácia ao longo do tempo (42).

Em uma metanálise que analisou a relação custo-eficácia, o adalimumabe apresentou o melhor resultado, seguido pelo ustekinumabe 45 mg e o infliximabe (43). Dessa forma, poderia ser boa opção inicial de medicamento biológico, para os casos refratários à terapia padrão. Tem como desvantagem um perfil de segurança menos vantajoso em relação a outros biológicos com estudos mostrando maior incidência de câncer de pele não melanoma e infecções do trato respiratório superior no seguimento de longo prazo (estudo 9 no anexo 1) (44) e risco aumentado de infecções graves (estudo 11 no anexo 1) (45) e não graves (estudo 18 no anexo 1) (30).

Metanálise de ECR com 12 anos de seguimento de pacientes com psoríase tratados com adalimumabe evidenciou 4 casos de insuficiência cardíaca congestiva, porém nenhuma infecção oportunista séria (46). O adalimumabe também apresenta uma taxa elevada de desenvolvimento de anticorpos antidroga, que pode repercutir em perda de resposta com o tempo (42).

O ustekinumabe parece ter o melhor perfil de segurança dentre os biológicos com estudos mostrando baixa taxa de suspensão por efeitos adversos (estudo 19 no anexo 1) (47) e



uma mínima incidência de efeitos adversos mesmo com cinco anos de seguimento (estudos 16, 22 e 15 no anexo 1) (31,35,48). Tem também a posologia mais confortável entre os demais biológicos (a cada 3 meses na fase de manutenção). Tem uma relação custo-eficácia razoável (43), apontado também como opção para primeira escolha de biológico em caso refratário ao tratamento convencional. A recomendação de primeira opção de terapia biológica com adalimumabe ou ustequinumabe consta no mais recente *guideline* da sociedade britânica de dermatologia (34).

O secuquinumabe parece ser o mais eficaz de todos os biológicos citados neste relatório apresentando as mais altas taxas de resposta tanto em pacientes que falharam à terapia convencional quanto em pacientes que falharam ao tratamento com outros biológicos em relação aos desfechos de PASI75, PASI90 e IGA 0/1 na semana 12 e manutenção do PASI75 até a semana 52 (estudos 1, 17 e 22 no anexo 1) (28,31,49). Parece também apresentar um bom perfil de segurança (estudos 1, 11, 13, 17 e 22 no anexo 1) (26,28,31,45). Dessa forma, este fármaco representa uma ótima alternativa para os casos refratários a outros biológicos. Parece induzir casos recorrentes de candidíase mucocutânea não invasiva (31).

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Com múltiplos biológicos disponíveis no mercado para tratamento da psoríase moderada a grave, com diferentes respostas terapêuticas, a pesquisa pelo melhor tratamento, levando em consideração o quanto se pagaria para obter a resposta clínica, tornou-se particularmente relevante. Portanto, o objetivo desta análise foi comparar o custo por Índice de Severidade de Área de Psoríase (PASI) entre os biológicos ao longo de 16 e 52 semanas, na perspectiva do SUS.

O escore PASI é uma medida ponderada usada para avaliar a gravidade da doença. Foram consideradas três medidas de eficácia: resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100.

- A resposta PASI 75 representa uma melhoria de 75% em relação à pontuação PASI basal de um paciente, utilizada como desfecho primário na maioria dos ensaios clínicos na psoríase, sendo, portanto, considerado aqui o desfecho principal. O PASI 90, definido como uma melhora de pelo menos 90% em relação ao período basal, tem sido usado recentemente no desenvolvimento de muitos tratamentos para psoríase e atualmente é considerado um sucesso



terapêutico. O PASI 100 representa uma melhora de 90-100% e vem sendo comumente relatado em estudos, se tornando importante desfecho secundário.

As estimativas de eficácia foram obtidas a partir de metanálises indiretas publicadas, e, os valores estão descritos na tabela 3. A probabilidade de uma resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 dos biológicos, foram relatadas em comparação com placebo, nas semanas 10 a 16 do tratamento, de acordo com a disponibilização dos dados. Eficácia a longo prazo (até 24 semanas) também foi obtida através do estudo de Nast, 2015, que avaliou a resposta PASI 75 e PASI 90 dos biológicos incluídos nesta análise. Os dados de eficácia dos medicamentos sintéticos disponíveis no SUS, metotrexato, ciclosporina e acitretina, também foram levantados para servir de comparadores com os medicamentos biológicos.



TABELA 3. RESULTADOS DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE PSORÍASE MODERADA A GRAVE ATÉ 16 SEMANAS

Biológicos	Efetividade		Fonte	Efetividade		Fonte	Efetividade		Fonte
	PASI 100	IC		PASI 90	IC		PASI 75	IC	
Secuquinumabe 300 mg	0,28	0,22-0,34	de Carvalho, 2017	0,53	0,46-0,60	de Carvalho, 2017	0,76	0,71-0,81	de Carvalho, 2017
Ustequinumabe 90 mg	0,16	0,09-0,21	de Carvalho, 2017	0,42	0,30-0,54	de Carvalho, 2017	0,67	0,60-0,74	de Carvalho, 2017
Adalimumabe	0,18	0,12-0,24	de Carvalho, 2017	0,43	0,39-0,46	de Carvalho, 2017	0,62	0,58-0,67	de Carvalho, 2017
Infliximabe			de Carvalho, 2017	0,53	0,46-0,60	de Carvalho, 2017	0,76	0,73-0,79	de Carvalho, 2017
Etanercepte 50 mg	0,05	0,04-0,07	de Carvalho, 2017	0,22	0,18-0,25	de Carvalho, 2017	0,44	0,40-0,48	de Carvalho, 2017
Sintéticos	PASI 100	IC	Fonte	PASI 90	IC		PASI 75	IC	Fonte
Acitretina	#	#	#	0,015	0,001-0,259	Sbidian, et al., 2017	0,222	#	Lee, 2016
Metotrexato	#	#	#	0,059	0,032-0,106	Sbidian, et al., 2017	0,216	0,108-0,458	Sbidian, et al., 2017
Ciclosporina	#	#	#	0,06	0,027-0,132	Sbidian, et al., 2017	0,33	0,13-0,52	Schmitt, 2008

Dados não resgatados pela revisão de literatura.

TABELA 4. RESULTADOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DE PSORÍASE MODERADA A GRAVE ATÉ 24 SEMANAS

Biológicos	Efetividade		Fonte	Efetividade		Fonte
	PASI 90	IC		PASI 75	IC	
Secuquinumabe 150 mg	0,616	0,314-1	Nast, 2015	0,823	0,518-1	Nast, 2015
Secuquinumabe 300 mg	0,616	0,314-1	Nast, 2015	0,79	0,565-1	Nast, 2015
Ustequinumabe 90 mg	0,533	0,321-0,879	Nast, 2015	0,715	0,524-0,966	Nast, 2015
Adalimumabe	0,447	0,232-0,845	Nast, 2015	0,575	0,368-0,863	Nast, 2015
Infliximabe	0,493	0,205-1	Nast, 2015	0,726	0,457-1	Nast, 2015
Etanercepte 50 mg	0,283	0,165-0,477	Nast, 2015	0,398	0,259-0,594	Nast, 2015

Os valores de eficácia dos medicamentos sintéticos não foram estimados neste estudo.



Custos

Apenas os custos de aquisição dos produtos biológicos e sintéticos foram considerados na análise. Os custos com administração e possíveis tratamentos dos eventos adversos não foram incluídos. Para levantamentos dos custos foi utilizado o Painel de Preços, do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, além de dados obtidos pelo departamento de logística do Ministério da Saúde e no Portal da Transparência. Para o cálculo do custo por paciente, o esquema de dosagem considerado para cada biológico foi definido conforme bula, assumindo um peso médio do paciente de 70 kg.

Os custos de aquisição de medicamentos foram calculados ao longo de um horizonte de 16 e 52 semanas. Os custos dos medicamentos durante o período experimental foram calculados multiplicando o custo unitário de aquisição (preço de compra realizado pelo governo) e o esquema de administração estipulada em bula até a resposta clínica ou falha. Caso não fosse encontrado o período descrito na bula, este seria obtido a partir de dados de estudos publicados. A resposta considerada foi PASI Para o período experimental de 24 semanas, o custo foi estimado com a suposição de que respondedores iniciais tinham total conformidade com as dosagens indicadas até a semana 52, considerado aqui um ano de tratamento, com a suposição de que taxas de resposta de longo prazo foram mantidas até o final do ano (Tabela 5).

Assim, o cálculo utilizado para estimar o custo por respondedor foi:

$$\text{Custo por respondedor} = \frac{(\text{custo unitário do medicamento}) \times (\text{número de doses até resposta ou 52 semanas})}{\text{Porcentagem de pacientes com uma resposta na 16ª ou 24ª semana}}$$

As dosagens contidas em bula no primeiro ano e o número de doses, bem como os custos dos tratamentos, estão descritas na Tabela 5.



TABELA 5. DADOS DE POSOLOGIA E CUSTOS DOS TRATAMENTOS

Medicamentos	Posologia	Período até resposta ou falha	Nº de doses até resposta	Nº de doses até 52 semanas	Custo unitário *	Custo até resposta	Custo (52 semanas) no 1º ano
Adalimumabe 40 mg/0,8 ml	80 mg (dose inicial, 2x 40 mg), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial	16 semanas	(2x40mg) + 8 doses	(2x40mg) + 26 doses	R\$ 508,61	R\$ 5.086,10	R\$ 14.241,08
Etanercepte 50 mg	50 mg uma vez por semana	12 semanas	12	52	R\$ 291,20	R\$ 3.494,40	R\$ 15.142,40
Infliximabe^a 100 mg	A primeira dose será seguida de doses na semana 2 e 6 após a primeira dose. Depois dose a cada 8 semanas.	14 ^b semanas	4 doses	6,5	R\$ 882,13	R\$ 14.114,08	R\$ 31.756,68
Secuquinumabe 150 mg/ml	300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal	12 ^c semanas	6	17	R\$ 2.513,90	R\$ 30.166,80	R\$ 80.444,80
Ustequinumabe 45 mg / 0,5 ml	45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas	28	4	6	R\$ 9.419,62	R\$ 37.678,48	R\$ 56.517,72
ACITRETINA 10 MG (por cápsula)	Dose inicial diária 30 mg (3 cápsulas de 10 mg) 4 semanas. Em geral, os melhores resultados são obtidos com doses diárias de 25 a 50 mg tomadas durante seis a oito semanas adicionais.	12 semanas	28 doses de 30 mg e 56 doses de 50 mg	Dados não avaliados	R\$ 1,95	R\$ 709,80	Dados não avaliados
Acitretina 25 mg (por cápsula)	A dose inicial diária de 25 mg durante 4 semanas. Em geral, os melhores resultados são obtidos com doses diárias de 25 a 50 mg tomadas durante seis a oito semanas adicionais.	12 semanas	28 doses de 25 mg e 56 doses de 50 mg	Dados não avaliados	R\$ 6,73	R\$ 942,20	Dados não avaliados



Metotrexato 2,5 mg (por comprimido)	1) dose oral única semanal: 10 - 25 mg, até que uma resposta adequada seja alcançada. 2) esquema de dose oral fracionada: 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses	16 semanas	16 doses de 10 comprimidos	Dados não avaliados	R\$ 0,94	R\$ 150,40	Dados não avaliados
Metotrexato 25 mg/ml injetável (por ampola de 2 ml)	Dose única de 10 a 25 mg por semana, IM ou IV, até obtenção de resposta adequada.	16 semanas	16 doses	Dados não avaliados	R\$ 11,30	R\$ 180,80	Dados não avaliados
Ciclosporina^d 25 mg (por capsula)	A dose é de 2,5 mg/kg/dia	16 semanas	112 doses (175 mg por dia)	Dados não avaliados	R\$ 1,28	R\$ 1.003,52	Dados não avaliados
Ciclosporina 50 mg (por cápsula)	A dose é de 2,5 mg/kg/dia	16 semanas	112 doses (175 mg por dia)	Dados não avaliados	R\$ 2,56	R\$ 1.003,52	Dados não avaliados
Ciclosporina 100 mg (por cápsula)	A dose é de 2,5 mg/kg/dia	16 semanas	112 doses (175 mg por dia)	Dados não avaliados	R\$ 4,28	R\$ 838,88	Dados não avaliados
Ciclosporina 100 mg (por cápsula)	A dose é de 2,5 mg/kg/dia	16 semanas	112 doses (175 mg por dia)	Dados não avaliados	R\$ 256,55	R\$ 1.149,12	Dados não avaliados

* Valor da última compra praticada pelo governo

^a A dose do infliximabe é de 5 mg/Kg, e, para o cálculo foi considerado um adulto de 70 kg, portanto, 350 mg por dose o que equivale a aproximadamente quatro ampolas.

^b Com base nos dados de Torii, 2010.

^c Com base nos dados de Ohtsuki, 2014.

^dPara o cálculo da dose da ciclosporina foi considerado um adulto de 70 kg



Combinando os custos e os dados de eficácia, o custo por resposta PASI 75 foi menor para etanercepte (R\$ 7.941,82), seguido por adalimumabe (R\$ 8.203,39) e infliximabe (R\$ 18.988,42). Os medicamentos com maior custo por resposta são o secuquinumabe (R\$ 39.693,16) e ustequinumabe (R\$ 56.236,54). Para a relação custo resposta na obtenção do PASI 90 o adalimumabe (R\$ 15.883,64) foi o medicamento que teve a menor relação custo/resposta, seguido do etanercepte (R\$ 15.883,64). Dados limitados estavam disponíveis no PASI 100; no entanto, o custo por resposta adicional foi maior do que o PASI 75 e o PASI 90 com base nos dados disponíveis (Figura 1 e Tabela 6).

FIGURA 1. CUSTO POR RESPOSTA PARA PASI 75, PASI 90 E PASI 100, CONSIDERANDO TEMPO ATÉ RESPOSTA CLÍNICA OU FALHA TERAPÊUTICA

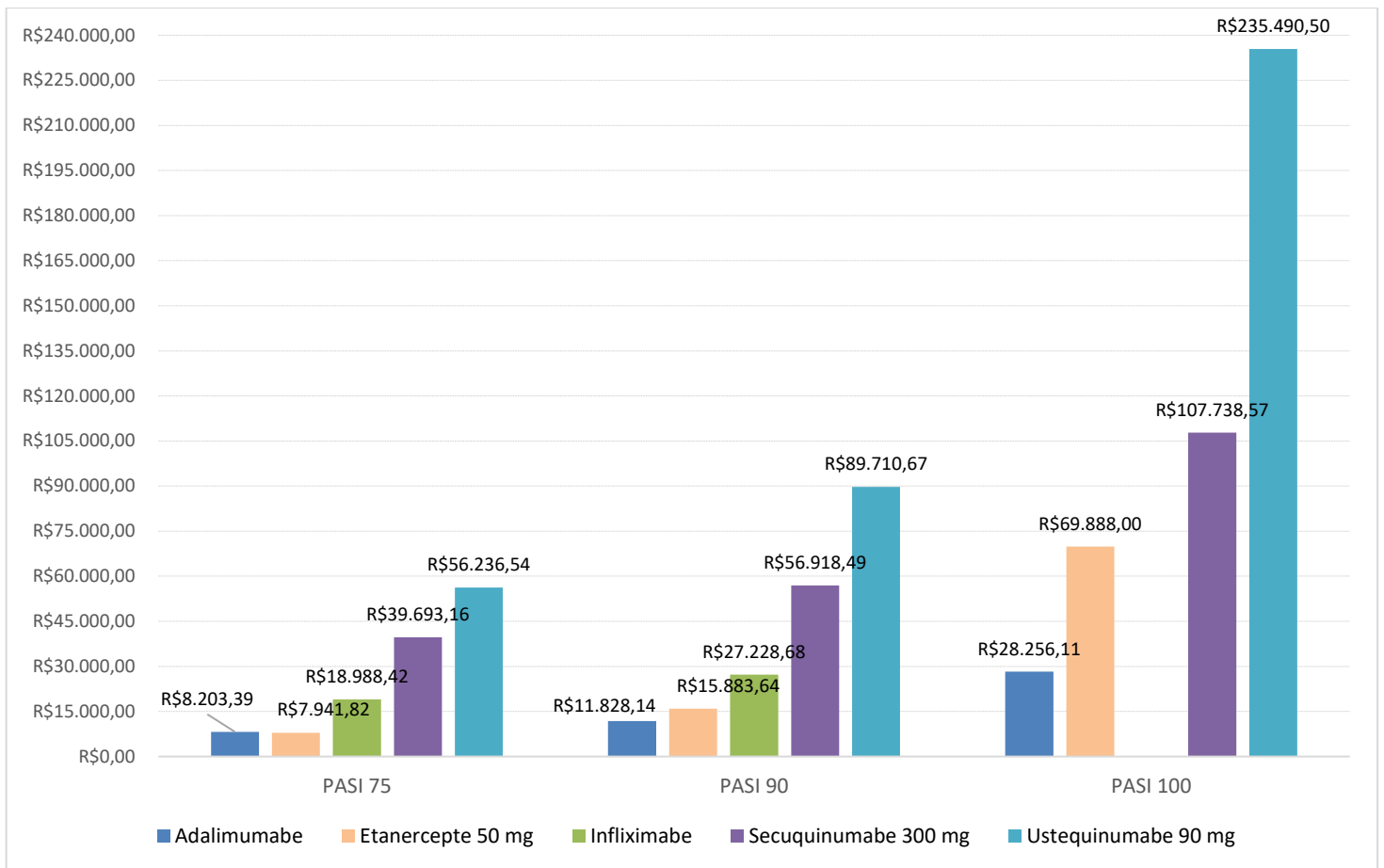




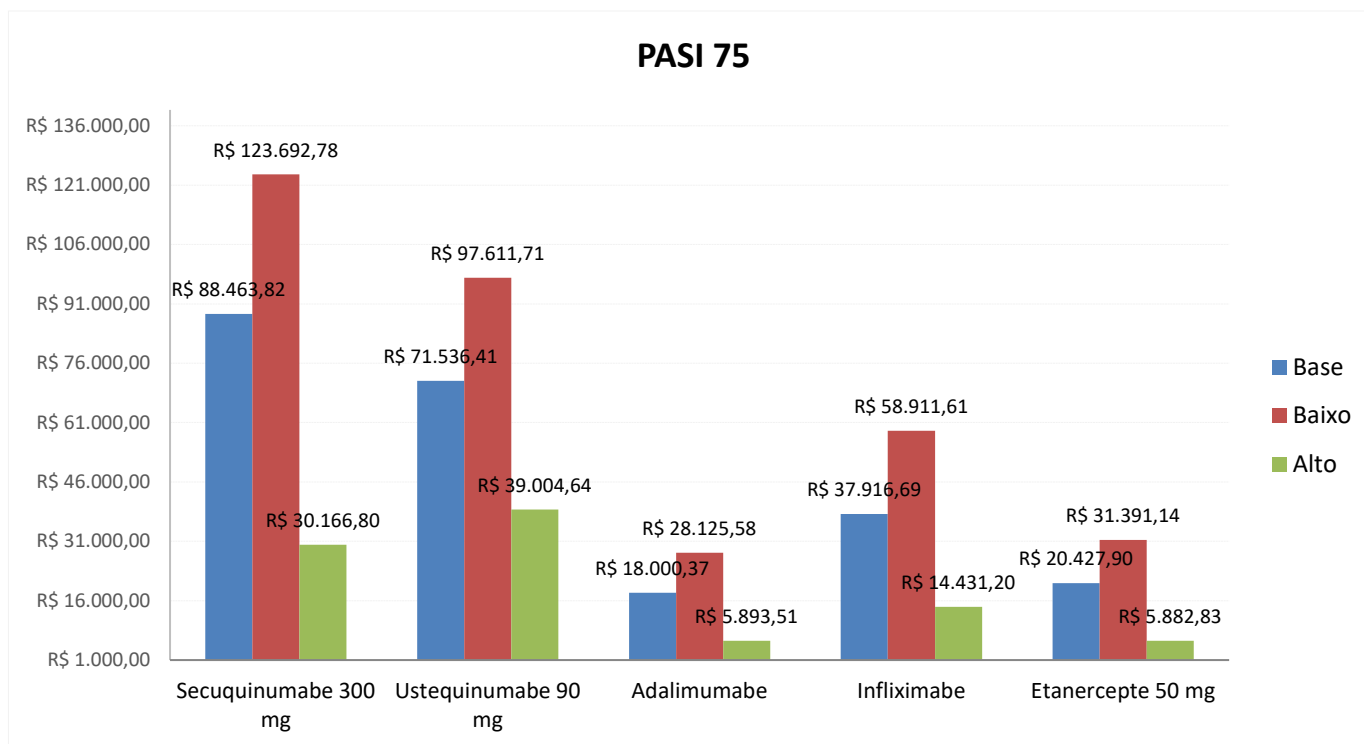
TABELA 6. CUSTO INCREMENTAL POR RESPONDEDOR DURANTE 12 A 28 SEMANAS

Tratamento	PASI 75 (95% IC)	PASI 90 (95% IC)	PASI 100 (95% IC)
Placebo	--	--	--
Adalimumabe	R\$ 8.203,39 (R\$ 8.769,14 - R\$ 7.591,19)	R\$ 11.828,14 (R\$ 13.041,28 - R\$ 11.056,74)	R\$ 28.256,11 (R\$ 42.384,17 - R\$ 21.192,08)
Etanercepte	R\$ 7.941,82 (R\$ 8.736,00 - R\$ 7.280,00)	R\$ 15.883,64 (R\$ 19.413,33 - R\$ 13.977,60)	R\$ 69.888,00 (R\$ 87.360,00 - R\$ 49.920,00)
Infliximabe	R\$ 18.988,42 (R\$ 19.768,77 - R\$ 18.267,34)	R\$ 26.630,34 (R\$ 30.682,78 - R\$ 23.523,47)	-
Secuquinumabe 300mg	R\$ 39.693,16 (R\$ 42.488,45 - R\$ 37.242,96)	R\$ 56.918,49 (R\$ 65.580,00 - R\$ 50.278,00)	R\$ 107.738,57 (R\$ 137.121,82 - R\$ 88.725,88)
Ustequinumabe 45mg	R\$ 56.236,54 (R\$ 62.797,47, R\$ 50.916,86)	R\$ 89.710,67 (R\$ 125.594,93 -R\$ 69.774,96)	R\$ 235.490,50 (R\$ 418.649,78 - R\$ 179.421,33)

CI: intervalo de confiança da reposta terapêutica, quanto menor a reposta maior será o custo.

Os custos por resposta PASI 75 no primeiro ano de tratamento foram menores para o adalimumabe: R\$ 18.000,37, variando de R\$ 28.125,58 até R\$ 5.893,51, de acordo com a resposta terapêutica (0,447, IC95% 0,232-0,845), seguido de etanercepte (R\$ 20.427,90; IC95% R\$ 31.391,14 - R\$ 5.882,83) e infliximabe (R\$ 37.916,69; IC95% R\$ 58.911,61-R\$ 14.114,08) (Figura 2).

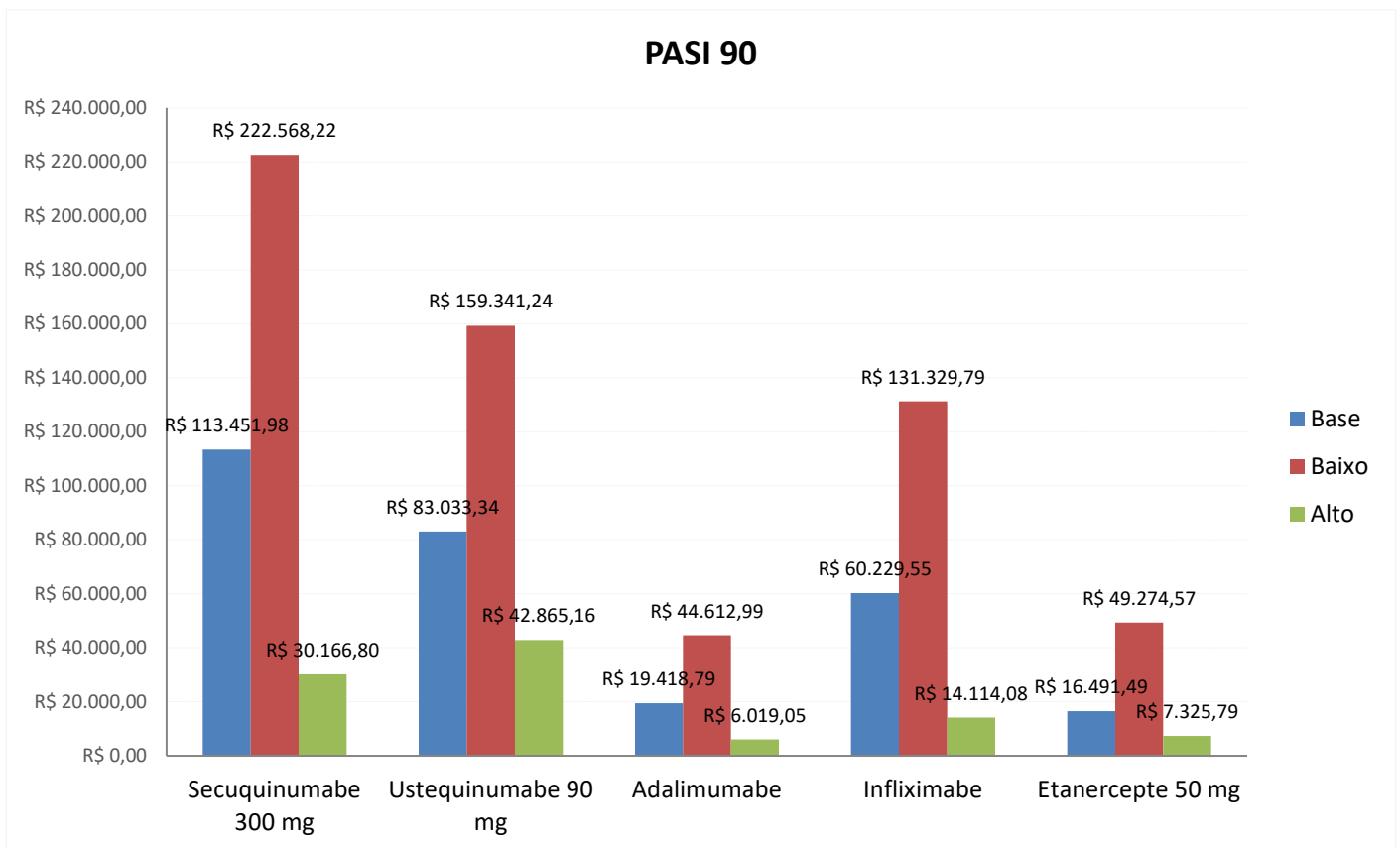
FIGURA 2. CUSTO POR REPOSTA PASI 75 DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS – CASO BASE, BAIXO (MENOR VALOR DE EFICÁCIA) E ALTO (MAIOR VALOR DE EFICÁCIA) NO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO





Os custos por resposta PASI 90 foram menores para etanercepte, seguido de adalimumabe e infliximabe. Os maiores custos/reposta PASI 90 foram obtidos com o secuquinumabe (R\$ 113.451,98; IC 95% R\$ 222.568,22 – R\$ 30.166,80) e ustequinumabe (R\$ 83.033,34; IC95% R\$ 159.341,24 - R\$ 42.865,16) (Figura 3).

FIGURA 3. CUSTO POR REPOSTA PASI 90 DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS – CASO BASE, BAIXO (MENOR VALOR DE EFICÁCIA) E ALTO (MAIOR VALOR DE EFICÁCIA) NO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO



Outra análise de custo/resposta realizada foi com base nos dados de NNT entre tratamentos biológicos para psoríase moderada a grave, obtidos em uma metanálise recentemente publicada (2018). Esta teve como objetivo determinar o número necessário para tratar (NNT) para alcançar uma redução de 75% e 90% no Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI-75/90) sendo as probabilidades relativas de alcançar PASI-75 e PASI-90, bem como NNTs, estimados por metanálise de rede. NNT ou número necessário tratar (*number needed to treat*) é o número médio de pacientes que precisam receber uma intervenção específica (grupo tratado) para que ocorra o



desfecho desejado em um paciente a mais do que o número que ocorreria no grupo controle, mantidas as mesmas condições do ensaio. O NNT é a medida de associação de maior significância clínica. É conceituado que quanto menor o NNT, maior o benefício daquela intervenção. Em termos ideais o melhor NNT possível seria = 1, ou seja, todo paciente tratado se beneficiaria. O cálculo para análise se consiste na multiplicação do NNT pelo custo do tratamento. Abaixo estão apresentados os NNT e os custos/respostas dos biológicos para o PASI 75 e PASI 90.

TABELA 7. CUSTO INCREMENTAL POR RESPONDEDOR PASI-75 VS CUIDADOS DE SUPORTE

BIOLÓGICOS	NNT (95% CRI)	Custo até resposta ou falha (IC)
Adalimumabe	1,48 (1,36 - 1,62)	R\$ 7.527,43 (R\$ 6.917,10 - R\$ 8.239,48)
Etanercepte	2,25 (2,06 - 2,46)	R\$ 7.862,40 (R\$ 7.198,46 - R\$ 8.596,22)
Infliximabe	1,37 (1,28 - 1,49)	R\$ 19.336,29 (R\$ 18.066,02 - R\$ 21.029,98)
Secuquinumabe	1,29 (1,23 - 1,36)	R\$ 38.915,17 (R\$ 37.105,16 - R\$ 41.026,85)
Ustequinumabe	1,58 (1,47 - 1,72)	R\$ 59.532,00 (R\$ 55.387,37 - R\$ 64.806,99)

IC intervalo de confiança. CRI intervalo credível

TABELA 8. CUSTO INCREMENTAL POR RESPONDEDOR PASI-90 VS CUIDADOS DE SUPORTE

BIOLÓGICOS	NNT (95% CRI)	Custo até resposta ou falha (IC)
Adalimumabe	2,28 (1,95 - 2,67)	R\$ 11.596,31 (R\$ 9.917,90 - R\$ 13.579,89)
Etanercepte	4,55 (4,0 - 5,7)	R\$ 15.899,52 (R\$ 13.977,60 - R\$ 18.066,05)
Infliximabe	1,99 (1,74-2,29)	R\$ 28.087,02 (R\$ 24.558,50 - R\$ 32.321,24)
Secuquinumabe	1,75 (1,6-1,92)	R\$ 52.791,90 (R\$ 48.266,88 - R\$ 57.920,26)
Ustequinumabe	2,56 (2,27-2,93)	R\$ 96.456,91 (R\$ 85.530,15 - R\$ 110.397,95)

IC intervalo de confiança. CRI intervalo credível

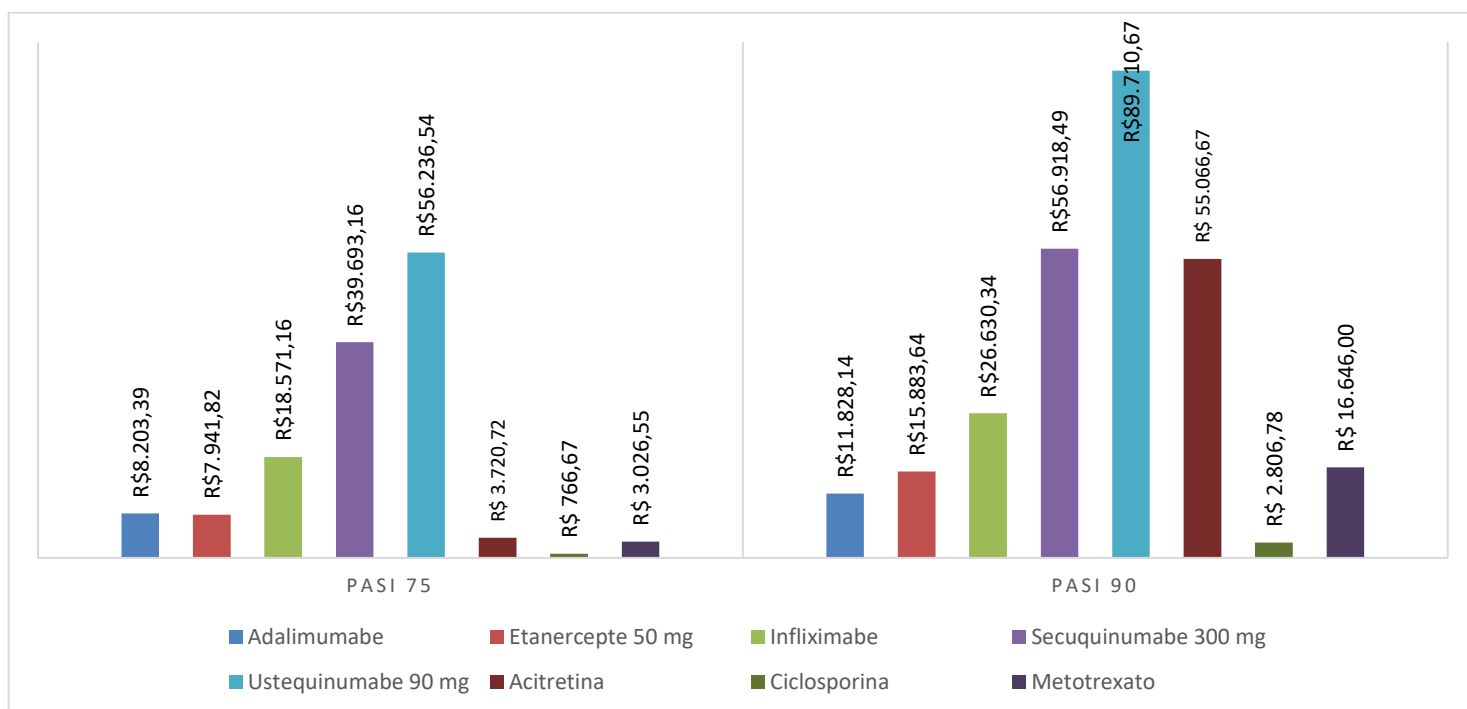
As análises de custo por resposta utilizando os dados de NNT da literatura foram semelhantes aos resultados obtidos nas análises anteriores, onde se utilizou os valores de eficácia da literatura para o cálculo, sendo o adalimumabe e etanercepte os tratamentos mais custo efetivos.



Uma última análise foi realizada comparando o custo por resposta dos biológicos entre si e com os medicamentos sintéticos disponíveis no SUS. Para unificar os custos das diferentes apresentações de acitretina, ciclosporina e metotrexato foi obtida a média do custo dos tratamentos para cada fármaco. Assim, o custo do tratamento inicial com acitretina foi de R\$ 826,00; da ciclosporina de R\$ 998,76 e o tratamento com metotrexato foi de R\$ 165,60.

O custo por resposta PASI 75 foi notadamente menor para todos os medicamentos sintéticos disponíveis no sistema de saúde, conforme demonstrado na figura 4, sendo a ciclosporina com menor custo/resposta (R\$766,67/PASI 75), seguido do metotrexato e acitretina. Já na obtenção de uma resposta PASI 90, devido a uma menor eficácia para obtenção da resposta, de acordo com dados de metanálise em rede, a acitretina apresentou um alto valor de custo/resposta (R\$ 55.066,67), perdendo para biológicos como o adalimumabe, etanercepte e infliximabe. O medicamento com menor custo/resposta foi a ciclosporina e o de maior custo foi o ustequinumabe (Figura 4).

FIGURA 4. CUSTO POR RESPOSTA PASI 75, 90 DAS TERAPIAS PARA TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE





7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tendo em vista a proposta de incorporação de medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase, com maior foco nos pacientes com psoríase moderada-a-grave, foram realizados estudos de impacto orçamentário para estimar o valor que seria despendido pelo SUS no caso destas tecnologias serem incorporadas. Desta forma, para esta avaliação será considerado o grupo de pacientes com psoríase moderada-a-grave com falha de resposta aos outros tratamentos sintéticos disponíveis no sistema público de saúde do Brasil.

O período avaliado foi de cinco anos (2019 a 2023), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário.

A população com psoríase moderada/grave para os 5 anos propostos no modelo foi estimada a partir dos dados de população dos anos de 2011 a 2016 obtidos no sistema de informações do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (CEAF/MS).

Para estimar os pacientes em uso de medicamentos sintéticos realizou-se um levantamento no CEAF sobre a quantidade de comprimidos de metotrexato, acitretina e ciclosporina dispensados no ano de 2017 a partir do CID 10 de psoríase (L40) (Tabela 9). A partir das frequências de uso de cada medicamento, obtivemos a população que estava em uso de sintéticos.

A eficácia dos tratamentos com medicamentos sintéticos foi baseada nos dados da literatura descritos na tabela 3. Com base nas taxas de falhas descritas, encontramos o número de pacientes que falharam e que seguiram para a próxima terapia de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase que recomenda o metotrexato como primeiro sintético, e, em caso de falha, o paciente seguiria para acitretina e por último a ciclosporina. Foi considerado que os pacientes que não obtiveram resposta PASI 75 com a ciclosporina seriam candidatos ao uso de biológicos.

TABELA 9. QUANTIDADE DE COMPRIMIDOS DE METOTREXATO, ACITRETINA E CICLOSPORINA DISPENSADOS NO ANO DE 2017 A PARTIR DO CID 10 DE PSORÍASE (L40).

Medicamentos Sintéticos	Frequência	Porcentagem válida (%)
Ciclosporina 25 mg, 50 mg, 100 mg e 100 mg/ml	8622	9,0
Metotrexato 2,5 mg e 25 mg/ml	8302	8,7
Acitretina 10 mg e 25 mg	60432	63,1

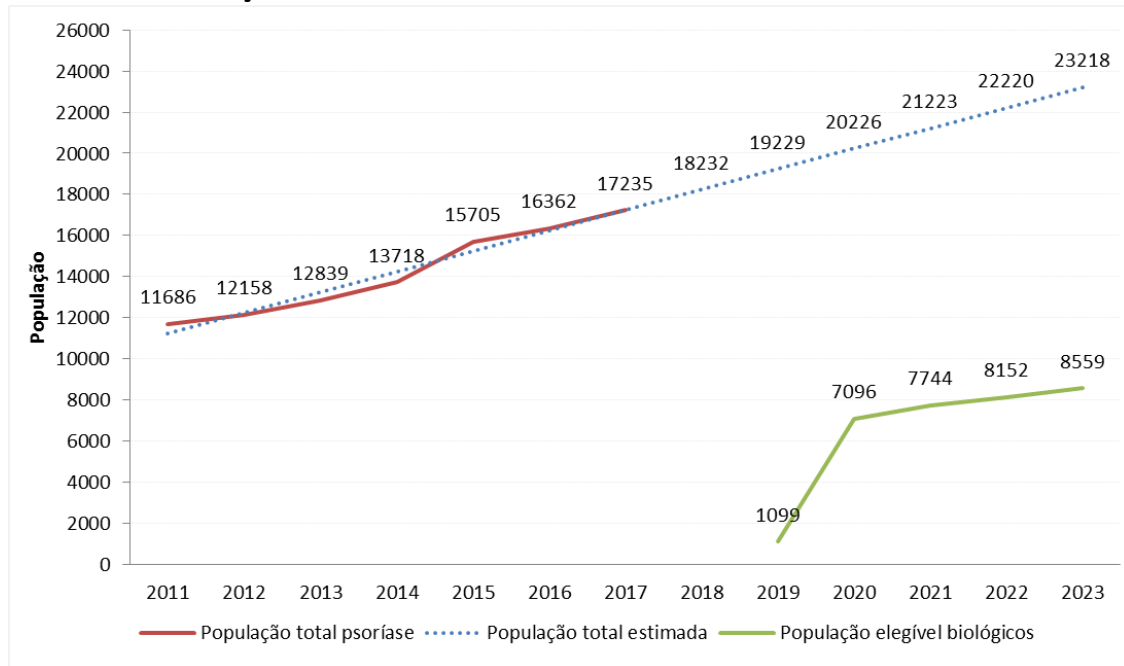


Medicamentos tópicos	36018	19,2
Total	95831	100,0

FONTE: SIA/SUS

A partir da aplicação destes dados, obtivemos a estimativa de pacientes a serem tratados com medicamentos biológicos nos 5 anos da análise. A figura 5 apresenta estes resultados.

FIGURA 5. POPULAÇÃO COM PSORÍASE



O custo do tratamento de cada medicamento biológico foi estimado para o primeiro ano (ano de indução), e para um dado ano posterior (ano de manutenção). O número de doses consideradas tomou como base a indicação de bula de cada medicamento, descritos na Tabela 10. Assumi-se um peso médio de 70 kg por paciente com psoríase moderada a grave para o cálculo de ampolas/dose. Os custos considerados na análise incluem apenas aqueles de aquisição dos medicamentos no SUS.

A eficácia do tratamento com medicamentos biológicos para obtenção do PASI 75 foi obtida com base em metanálises descritas na tabela 3.

**TABELA 10. CUSTO DE TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

Medicamento	Preço unitário	Custo anual por paciente 1 Ano	Custo anual de manutenção
Adalimumabe	R\$ 508,61	R\$ 14.241,08	R\$ 13.223,86
Etanercepte	R\$ 291,20	R\$ 15.142,40	R\$ 15.142,40
Infliximabe	R\$ 901,95	R\$ 32.470,20	R\$ 23.450,70
Secuquinumabe	R\$ 2.513,90	R\$ 80.444,80	R\$ 60.333,60
Ustequinumabe	R\$ 9.419,62	R\$ 56.517,72	R\$ 47.098,10

Após levantamento dos dados de população de pacientes elegíveis ao tratamento com biológicos (pacientes que falharam ao tratamento com ciclosporina) e levantamento de custo, foi realizada a análise do impacto orçamentário considerando quatro cenários de incorporação dos medicamentos biológicos para psoríase moderada/grave:

CENÁRIO 1

O Cenário 1 propõe a incorporação de um único medicamento para toda a população com psoríase moderada/grave elegível ao tratamento com biológicos, portanto, o cálculo do impacto orçamentário foi realizado para cada um desses medicamentos. Nesse cenário, não foi considerada a taxa de resposta de cada medicamento, assim, todos os pacientes seguiram o tratamento com o medicamento avaliado até o final do modelo proposto (Tabela 11).

TABELA 11. CENÁRIO 1

Ano	Adalimumabe	Ano	Etanercepte
2019	R\$ 15.656.331,68	2019	R\$ 16.647.223,16
2020	R\$ 99.937.744,87	2020	R\$ 107.451.906,47
2021	R\$ 103.069.055,14	2021	R\$ 117.267.446,63
2022	R\$ 108.212.920,45	2022	R\$ 123.437.977,92
2023	R\$ 113.601.646,27	2023	R\$ 129.608.509,22
TOTAL	R\$ 440.477.698,40	TOTAL	R\$ 494.413.063,40

Ano	Infliximabe	Ano	Secuquinumabe
2019	R\$ 35.697.027,25	2019	R\$ 88.439.252,53
2020	R\$ 220.495.777,70	2020	R\$ 548.734.116,87
2021	R\$ 187.456.081,94	2021	R\$ 480.278.523,16
2022	R\$ 194.841.114,74	2022	R\$ 500.023.402,75
2023	R\$ 204.397.280,10	2023	R\$ 524.609.357,88
TOTAL	R\$ 842.887.281,72	TOTAL	R\$ 2.142.084.653,19



Ano	Ustequinumabe
2019	R\$ 62.134.344,44
2020	R\$ 390.699.377,06
2021	R\$ 370.848.253,01
2022	R\$ 387.773.291,42
2023	R\$ 406.965.777,42
TOTAL	R\$ 1.618.421.043,35

Considerando a incorporação de um único medicamento biológico no SUS, podemos observar na tabela 11 que o menor impacto orçamentário estimado no horizonte temporal de 5 anos seria a incorporação do adalimumabe (R\$ 440,5 milhões) e o de maior impacto seria com a incorporação do secuquinumabe (R\$ 2,1 bilhões).

CENÁRIO 2

O Cenário 2 propõe a incorporação de todos os cinco medicamentos biológicos na mesma proporção, ou seja, 20% da população avaliada sendo tratada com cada um dos cinco medicamentos (Tabela 12). Considerou-se que os pacientes transacionaram entre os medicamentos durante os tratamentos, de acordo com a taxa de eficácia (PASI 75-65%) e falha média (35%), ou seja, o paciente responde e segue o curso de tratamento ou não responde e é deslocado para um novo tratamento. Como ainda não há uma definição de prioridade entre os tratamentos com biológicos, assumiu-se que após a falha do medicamento de entrada o paciente seguirá para outro medicamento com o custo médio entre os biológicos (custo de indução: R\$ 39.763,24; custo de manutenção R\$ R\$ 31.849,73).

TABELA 12. CENÁRIO 2

Ano	Adalimumabe (20%)	Etanercepte (20%)	Infliximabe (20%)	Secuquinumabe (20%)	Ustequinumabe (20%)	CENÁRIO 2 (100%)
2019	R\$ 3.131.266,34	R\$ 3.329.444,63	R\$ 7.139.405,45	R\$ 17.687.850,51	R\$ 12.426.868,89	R\$ 43.714.835,81
2020	R\$ 22.029.925,92	R\$ 23.385.114,18	R\$ 45.354.511,00	R\$ 108.163.801,12	R\$ 77.575.410,49	R\$ 276.508.762,72
2021	R\$ 31.145.255,47	R\$ 44.098.112,46	R\$ 43.729.738,46	R\$ 86.811.885,48	R\$ 70.481.699,54	R\$ 276.266.691,42
2022	R\$ 37.222.236,69	R\$ 40.180.194,25	R\$ 54.083.831,73	R\$ 113.446.724,31	R\$ 91.597.264,09	R\$ 336.530.251,07
2023	R\$ 39.834.646,26	R\$ 42.981.292,46	R\$ 57.702.052,26	R\$ 120.692.382,53	R\$ 97.541.209,28	R\$ 358.751.582,78
TOTAL	R\$ 133.363.330,68	R\$ 153.974.157,99	R\$ 208.009.538,90	R\$ 446.802.643,95	R\$ 349.622.452,29	R\$ 1.291.772.123,81

Considerando a incorporação dos cinco medicamentos biológicos no SUS na mesma proporção, podemos observar na tabela 12 que o custo estimado no primeiro ano seria de aproximadamente R\$ 43,7 milhões. No segundo ano (2020), observa-se um aumento considerável



da população elegível ao tratamento com biológicos, devido à transição da mesma de acitretina (63,1% da população base) para ciclosporina em 2019 e que após falha é inserida na população elegível em 2020, trazendo um custo estimado de R\$ 276,5 milhões de reais. Após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário do Cenário 2 foi estimado em aproximadamente R\$ 1,3 bilhões.

CENÁRIO 3

O Cenário 3 propõe a incorporação de todos os cinco medicamentos biológicos considerando uma distribuição proporcional ao resultado encontrado na avaliação econômica de custo por resposta desse relatório. Assim a distribuição de mercado entre os medicamentos foi: adalimumabe e etanercepte (30%); infliximabe (20%) e; secuquinumabe e ustequinumabe (10%) (Tabela 13).

Considerou-se que os pacientes transacionaram entre os medicamentos durante os tratamentos, de acordo com a taxa de eficácia (PASI 75 65%) e falha média (35%), ou seja, o paciente responde e segue o curso de tratamento ou não responde e é deslocado para um novo tratamento. Como ainda não há uma definição de prioridade entre os tratamentos com biológicos, assumiu-se que após a falha do medicamento de entrada o paciente seguirá para outro medicamento com o custo médio entre os biológicos (custo de indução: R\$ 39.763,24; custo de manutenção R\$ 31.849,73).

TABELA 13. CENÁRIO 3

Ano	Adalimumabe (30%)	Etanercepte (30%)	Infliximabe (20%)	Secuquinumabe (10%)	Ustequinumabe (10%)	CENÁRIO 3 (100%)
2019	R\$ 4.696.899,50	R\$ 4.994.166,95	R\$ 7.139.405,45	R\$ 8.843.925,25	R\$ 6.213.434,44	R\$ 31.887.831,60
2020	R\$ 33.044.888,88	R\$ 35.077.671,27	R\$ 45.354.511,00	R\$ 54.081.900,56	R\$ 38.787.705,25	R\$ 206.346.676,96
2021	R\$ 46.717.883,21	R\$ 49.769.381,86	R\$ 43.729.738,46	R\$ 43.405.942,74	R\$ 34.015.328,33	R\$ 217.638.274,61
2022	R\$ 55.833.355,04	R\$ 59.731.677,14	R\$ 54.083.831,73	R\$ 56.723.362,15	R\$ 45.798.632,04	R\$ 272.170.858,10
2023	R\$ 59.751.969,39	R\$ 64.471.938,70	R\$ 57.702.052,26	R\$ 60.346.191,26	R\$ 48.770.604,64	R\$ 291.042.756,24
TOTAL	R\$ 200.044.996,02	R\$ 214.044.835,91	R\$ 208.009.538,90	R\$ 223.401.321,97	R\$ 173.585.704,70	R\$ 1.019.086.397,51

Considerando a incorporação dos cinco medicamentos biológicos no SUS no Cenário 3, podemos observar na tabela 13 que o custo estimado no primeiro ano seria de aproximadamente R\$ 32 milhões. Após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 1 bilhão.



CENÁRIO 4

O Cenário 4 propõe a incorporação de apenas os dois medicamentos biológicos com o menor custo por resposta PASI 75 encontrado na avaliação econômica desse relatório. Assim a distribuição de mercado foi: adalimumabe (50%) e; etanercepte (50%) (Tabela 14).

Considerou-se que os pacientes transacionaram entre os medicamentos durante os tratamentos, de acordo com a taxa de eficácia (adalimumabe 62% para PASI 75; etanercepte 44% para PASI 75) e falha média (adalimumabe 38% para PASI 75; etanercepte 56% para PASI 75) de acordo com os dados da tabela 3, ou seja, o paciente responde e segue o curso do tratamento inicial ou não responde e é deslocado para o outro tratamento. Também foram considerados os custos de indução e manutenção de cada medicamento, segundo a tabela 10.

TABELA 14. CENÁRIO 4

Ano	Adalimumabe (50%)	Etanercepte (50%)	CENÁRIO 4 (100%)
2019	R\$ 7.828.165,84	R\$ 8.323.611,58	R\$ 16.151.777,42
2020	R\$ 50.369.620,60	R\$ 53.448.503,62	R\$ 103.818.124,22
2021	R\$ 53.720.466,34	R\$ 74.940.489,32	R\$ 128.660.955,66
2022	R\$ 72.893.659,07	R\$ 85.429.837,64	R\$ 158.323.496,70
2023	R\$ 78.057.780,09	R\$ 91.867.280,34	R\$ 169.925.060,43
TOTAL	R\$ 262.869.691,94	R\$ 314.009.722,50	R\$ 576.879.414,43

Considerando a incorporação de adalimumabe e etanercepte, podemos observar na tabela 14 que o custo estimado no primeiro ano foi de aproximadamente R\$ 16 milhões. Após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 577 milhões.

8. PREÇO INTERNACIONAL

Com o objetivo de avaliar o custo unitário praticado no Brasil em relação ao mercado internacional para a compra de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe, foram realizadas buscas pelos preços de compras relatadas nas páginas da internet de agências públicas federais de diferentes países (Tabela 15).

Para encontrar os preços praticados no Brasil foram avaliados o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (53); os preços de compras públicas relatados nos últimos 6 meses nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS)



e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (54) e; no Portal da Transparência do Governo Federal (56).

TABELA 15: PAÍSES E PÁGINAS DA INTERNET UTILIZADAS NA BUSCA DE PREÇOS INTERNACIONAIS.

País	Página da Internet
África do Sul	www.mpr.gov.za
Argentina	www.servicios.pami.org.ar
Austrália	www.pbs.gov.au
Canadá	www.ramq.gouv.qc.ca
Chile	www.cenabast.cl
Colômbia	www.minsalud.gov.co
Dinamarca	www.medicinpriser.dk
Espanha	www.portalfarma.com e http://www.msssi.gob.es
Estados Unidos	www.pbm.va.gov
França	www.codage.ext.cnamts.fr
Grécia	www.virtualpharmacy.gr e www.xtrapharm.ch
Itália	www.agenziafarmaco.gov.it
Noruega	www.legemiddelverket.no
Nova Zelândia	www.pharmac.govt.nz
Peru	observatorio.digemid.minsa.gob.pe
Portugal	www.infarmed.pt
Reino Unido	www.medicinedict.com
Suécia	www.tlv.se

A conversão da moeda de cada país para o Real (R\$) foi realizada pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de 60 dias úteis anteriores ao início da pesquisa de preços, que ocorreu em 19/04/2018 (55).

A figura 6 elenca os preços unitários praticados internacionalmente e no Brasil em compras de adalimumabe (Humira®, solução injetável 40 mg/0,8 mL), etanercepte (Enbrel® PFS, solução injetável 50 mg), infliximabe (Remicade® e Bio-Manguinhos Infliximabe, pó liofilizado para solução concentrada para infusão 100mg), secuquinumabe (Cosentyx®, solução injetável 150 mg/mL) e ustequinumabe (Stelara®, solução injetável 45 mg/0,5 mL).

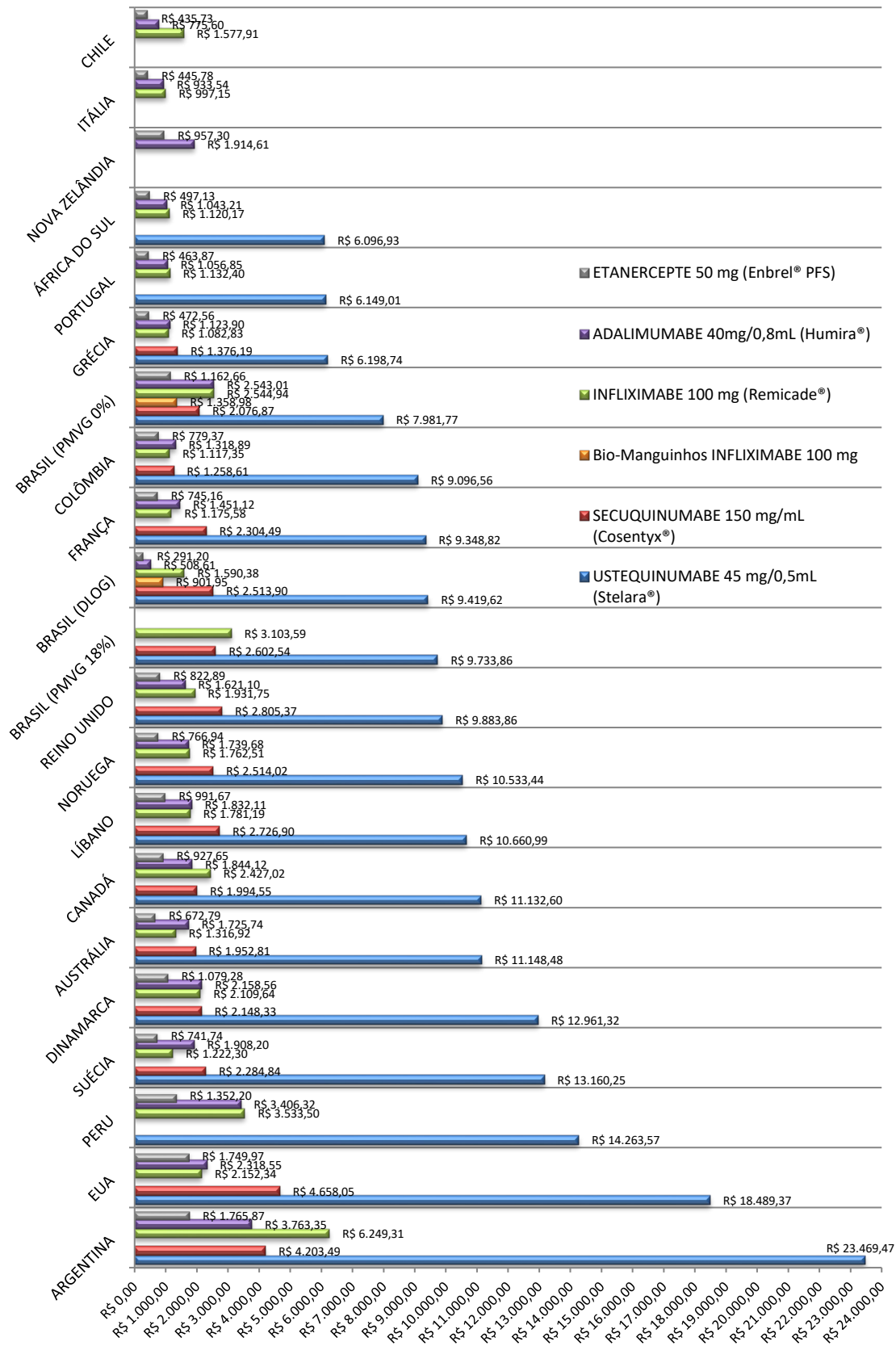


FIGURA 6. PREÇOS UNITÁRIOS PRATICADOS PARA COMPRA DE ALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFLIXIMABE, SECUQUINUMABE E USTEQUINUMABE NO BRASIL E NO EXTERIOR.



As tributações sobre medicamentos variam em cada país avaliado, assim, para uma melhor comparação, foram incluídos na figura 1 os PMVG 0% e 18% (Preço Máximo de Venda ao Governo considerando 0% ou 18% da alíquota de ICMS) praticados no Brasil. Os preços praticados internacionalmente e os preços praticados no Brasil, segundo a figura 1, estão listados e discutidos abaixo:

- ADALIMUMABE (**R\$ 508,61**) - o menor preço para compra de adalimumabe (solução injetável de 40 mg) foi praticado pelo Brasil, no valor unitário de R\$ 508,61, pelo Departamento de Logística em Saúde, Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (DLOG/SE/MS), em 24/11/2017(54). O valor praticado pelo DLOG está muito abaixo do PMVG 0% que é de R\$ 2.543,01 (53). Em outros países o menor preço foi praticado no Chile no valor de R\$ 775,60.

- ETANERCEPTE 50mg (**R\$ 291,20**) - o menor preço para compra de etanercepte (solução injetável, 50mg, seringa preenchida com 1 ml) foi praticado pelo Brasil, no valor unitário de R\$ 291,20, pelo DLOG, em 11/04/2018 (documento 2018NE800376) (56). O valor praticado pelo DLOG está muito abaixo do PMVG 0% que é de R\$ 1.162,66 (53). Em outros países o menor preço foi praticado no Chile no valor de R\$ 435,73.

- INFLIXIMABE (**R\$ 901,95**) - o menor preço para compra de infliximabe (pó liofilizado para solução concentrada para infusão, 100mg) foi praticado pelo Brasil, no valor unitário de R\$ 901,95, obtido pelo contrato do Termo de Execução Descentralizado 153/2016 celebrado entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz, que trata da aquisição e distribuição do medicamento Bio-Manguinhos Infliximabe, cuja última entrega registrada no Sistema Integrado de Administração de Material/DLOG foi em 21/02/2018) (57). O PMVG 0% do Bio-Manguinhos Infliximabe é de R\$ 1358,98 (53).

O medicamento Bio-Manguinhos Infliximabe não é comercializado em outros países, portanto, a busca internacional contemplou o medicamento Remicade®. O menor preço encontrado para o Remicade® foi praticado na Itália no valor de R\$ 997,15. No Brasil, o menor preço praticado pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal em 30/01/2018, no valor de R\$ 1.590,38 (54). O PMVG 0% é de R\$ 2.544,94 e o PMVG 18% de R\$ 3.103,59 (53).

- SECUQUINUMABE (R\$ 1.258,61) - o menor preço para compra de secuquinumabe (solução injetável 150 mg/mL) foi praticado pela Colômbia, no valor unitário de R\$ 1.258,61, em 07/03/2018.



No Brasil, o menor valor foi da compra realizada DLOG, em 04/07/2017, de **R\$ 2.513,90** (54). O PMVG 0% é de R\$ 2.076,87 e o PMVG 18% de R\$ 2.602,54 (53).

- USTEQUINUMABE (R\$ 6.096,93) - o menor preço para compra de ustequinumabe (solução injetável 45 mg/0,5 mL) foi praticado pela África do Sul, no valor unitário de R\$ 6.096,93, em 01/04/2018. No Brasil, o menor valor foi da compra realizada DLOG, em 26/01/2018, de **R\$ 9.419,62** (54). O PMVG 0% é de R\$ 7.981,77 e o PMVG 18% de R\$ 9.733,86 (53).

Os menores preços praticados no Brasil para cada medicamento avaliado, destacados em negrito, foram utilizados nos cálculos da Avaliação Econômica e de Impacto Orçamentário do presente relatório.

Na busca de preços internacionais não foram encontrados os registros de preços praticados em alguns países. Essas informações podem não estar disponíveis na página da busca na Internet ou o medicamento pesquisado não está sendo comercializado no país.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS

A agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, a NICE- *National Institute for Health and Care Excellence*, recomenda o uso dos seguintes biológicos e o motivo da recomendação:

1. Adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe: são recomendados como uma opção de tratamento de adultos com psoríase em placas quando os seguintes critérios são atendidos: doença é grave, PASI total de 10 ou mais e um DLQI superior a 10. Quando a psoríase não respondeu a terapias sistêmicas padrão, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA; ou a pessoa é intolerante ou tem contraindicação para esses tratamentos e deve ser descontinuado em pessoas cuja psoríase não tenha respondido adequadamente. Uma resposta adequada é definida como: uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75) a partir do início do tratamento, ou uma redução de 50% no escore PASI (PASI 50) e uma redução de cinco pontos no DLQI desde o início do tratamento.

2. Infliximabe: é recomendado como uma opção de tratamento para adultos com psoríase em placas apenas quando os seguintes critérios são cumpridos: doença é muito grave com PASI total de 20 ou mais e um DLQI superior a 18. A psoríase não respondeu a terapias sistêmicas padrão, ou a pessoa é intolerante ou contraindica a esses tratamentos e deve ser descontinuado



em pessoas cuja psoríase não tenha respondido adequadamente às 10 semanas. Uma resposta adequada é definida como: redução de 75% no escore PASI a partir do início do tratamento (PASI 75) ou uma redução de 50% no escore PASI (PASI 50) e uma redução de cinco pontos no DLQI a partir do início do tratamento.

Abaixo estão descritos a posição da agência canadense, a CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, sobre os biológicos e suas recomendações:

O CADTH recomenda que o secuquinumabe seja listado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, se o seguinte critério clínico e condição forem atendidos: tratamento for descontinuado se a resposta do PASI 75 não for demonstrada após 12 semanas e o custo do plano de medicamentos para o secuquinumabe não deve exceder o custo do plano de medicamentos do biológico menos dispendioso, reembolsado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

O Comitê recomenda que o adalimumabe, o ustequinumabe seja listado para pacientes com psoríase grave e debilitante que atendam a todos os seguintes critérios: envolvimento da área de superfície corporal (ASC) de > 10% e / ou envolvimento significativo da face, mãos, pés ou região genital além da falta de resposta, contraindicações ou intolerância ao metotrexato e à ciclosporina; e se obtiver falha em responder, intolerante ou incapaz de acessar a fototerapia.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da psoríase moderada a grave. Utilizaram-se os termos "*moderate psoriasis*"; "*severe psoriasis*"; "*moderate to severe psoriasis*" e "*psoriasis*".

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Assim, as pesquisas apontaram haver 13 medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico.

Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram os medicamentos que são objeto de análise dessa demanda por incorporação: adalimumabe, etanercepte, infliximabe,



secuquinumabe e o ustequinumabe. Da mesma forma, não se consideraram tecnologias de administração por via tópica, assim como medicamentos corticosteroides e aqueles específicos contemplados no PCDT da Psoríase.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Europeia Medicines Avenca* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Os potenciais medicamentos para o tratamento da psoríase moderada a grave encontram-se relacionados no quadro 4. Vale ressaltar que no horizonte tecnológico há três medicamentos novos para a indicação no Brasil: o apremilaste, de administração por via oral, e o guselcumabe, administrado por via subcutânea, registrados na Anvisa em 2018. O ixequizumabe, também administrado por via subcutânea, foi registrado em dezembro de 2017 no País. Salienta-se que nenhum dos três medicamentos mencionados possui preço CMED.

QUADRO 4- MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para psoríase moderada a grave
Apremilaste	Inibição da fosfodiesterase 4	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA</u> Registrado (2015) <u>FDA</u> Registrado (2014)
BCD-085	Antagonista de IL-17	Subcutânea	Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
Bimequizumabe	Inibição de IL-17A e IL-17F	Subcutânea	Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
Briaquinumabe	Antagonista de receptores de IL-12 e IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
Brodalumabe	Antagonista de IL-17A; IL-17F; IL-17A/F	Subcutânea	Fase 3 ^a Fase 4 ^{b,c}	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Registrado (2017) <u>FDA</u> Registrado (2017)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 23/04/2018.

Legenda: IL – interleucina; TNF- α – fator de necrose tumoral α ; JAK – Janus Quinases.

^a O estudo está concluído;

^b O estudo está recrutando pacientes;

^c O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes.

Quadro 4 - Medicamentos potenciais para o tratamento da psoríase moderada a grave (continuação)



Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para psoríase moderada a grave
Certolizumabe pegol	Antagonista de TNF- α	Subcutânea	Fase 3 ^c	ANVISA, EMA, FDA Sem registro
Guselcumabe	Inibição de IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA Registrado (2018) EMA E FDA Registrado (2017)
Ixequizumabe	Antagonista de IL-17A	Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA Registrado (2017) EMA e FDA Registrado (2016)
Piclidenoson	Agonista de receptor de adenosina A3	Oral	Fase 3 ^c	ANVISA, EMA e FDA Sem registro
Risanquizumabe	Inibição de IL-23	Subcutânea; intravenosa	Fase 3 ^{a,b,c}	ANVISA, EMA, FDA Sem registro
Tildraquisumabe	Inibição de IL-24	Subcutânea	Fase 3	ANVISA e EMA Sem registro FDA Registrado (2018)
Tofacitinibe	Inibição de JAK quinases	Oral	Fase 3 ^a	ANVISA, EMA e FDA Sem registro
Voclosporin	Antagonista de receptor de IL-2; inibidor de calcineurina	Oral	Fase 3	ANVISA, EMA e FDA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 23/04/2018.

Legenda: IL – interleucina; TNF- α – fator de necrose tumoral α ; JAK – Janus Quinases.

^a O estudo está concluído;

^b O estudo está recrutando pacientes;

^c O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes.

11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A psoríase constitui uma doença crônica com prejuízo importante na qualidade de vida e com aumento de mortalidade. Uma parcela dos pacientes com doença mais grave não responderá aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Nesses casos, o uso dos biológicos estaria indicado. Finalmente, os resultados apresentados pelos estudos listados acima fornecem um embasamento para qualificar infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe, etanercepte e secuquinumabe como seguros e eficazes para tratamento de casos selecionados de psoríase moderada a grave que não respondam ou tenham contraindicação de uso à terapia padrão atual.

Considerando os dados obtidos na avaliação econômica o adalimumabe parece ser a tecnologia com melhor custo por resposta apresentada, seguido do etanercepte e infliximabe. Para a obtenção de uma resposta PASI 75 e PASI 90 o secuquinumabe e ustequinumabe apresentaram maiores custos por resposta.



Após a apresentação inicial na 66ª Reunião da CONITEC, com base nas recomendações dos membros da plenária foi proposto um quinto cenário para incorporação de biológicos para psoríase considerando-se:

- Adalimumabe como primeira linha de biológicos;
- Secuquinumabe como segunda linha de biológicos, após falha ao adalimumabe.

Os membros presentes pontuaram que o adalimumabe apresentou boa resposta terapêutica e obteve o menor custo por resposta na avaliação econômica. Também foi explanado que o secuquinumabe demonstrou em metanálise em rede melhor eficácia entre os cinco medicamentos biológicos avaliados, além de ter estudo que incluiu pacientes que falharam a outros biológicos e, pertencer a uma classe terapêutica diferente do adalimumabe.

Neste modelo os pacientes transacionaram entre os medicamentos durante os tratamentos, de acordo com a taxa de eficácia do adalimumabe (62% para PASI 75) e falha (38% para PASI 75) de acordo com os dados da tabela 3, ou seja, o paciente responde ao adalimumabe e segue o curso do tratamento ou não responde e é deslocado para o secuquinumabe até o final do tratamento (Tabela 15). Os custos de indução e manutenção de cada medicamento, segundo a tabela 10, foram inseridos.

TABELA 16. CENÁRIO 5

Ano	CENÁRIO 5
2019	R\$ 15.656.331,68
2020	R\$ 128.020.212,36
2021	R\$ 247.847.201,47
2022	R\$ 272.599.943,41
2023	R\$ 292.220.160,56
TOTAL	R\$ 956.343.849,48

Considerando a incorporação de adalimumabe e secuquinumabe segundo as premissas do Cenário 5, podemos observar na tabela 15 que o custo estimado no primeiro ano foi de aproximadamente R\$ 15,6 milhões. Após cinco anos de incorporação, o impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 956 milhões.



12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 66ª reunião ordinária, no dia 09 de maio de 2018, recomendou a incorporação no SUS de adalimumabe como primeira linha de tratamento biológico após falha da terapia padrão e secuquinumabe como segunda linha de tratamento biológico após falha ao adalimumabe no tratamento da psoríase moderada a grave, bem como a não incorporação de etanercepte, infliximabe e ustequinumabe para essa indicação clínica.

Considerou-se que o adalimumabe ofereceu menor custo-resposta e o secuquinumabe apresentou melhor resposta clínica e pode ser utilizado na falha de adalimumabe por ser de mecanismo de ação diferente.

A matéria será disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 26/2018 entre os dias 26/05/2018 e 24/06/2018. Foram recebidas 1390 contribuições, sendo 336 técnico-científicas e 1054 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).



13.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes

Das 1.054 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 301), Rio de Janeiro (n= 176) e Minas Gerais (n = 132) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 7.

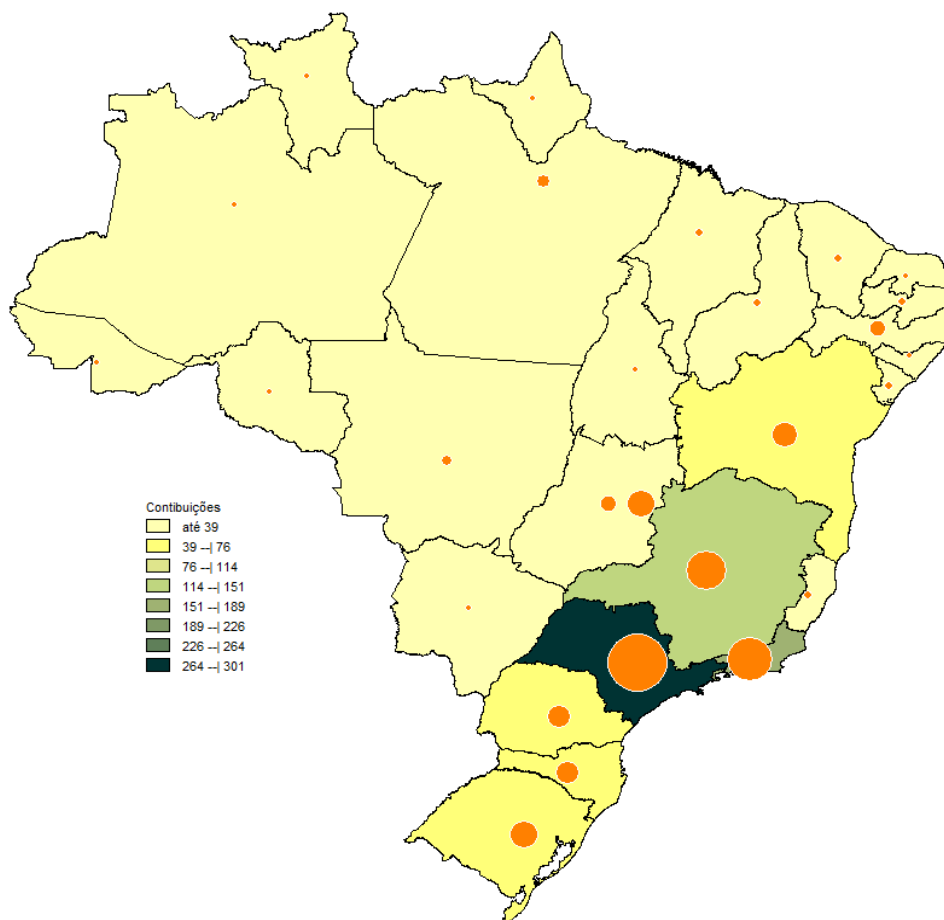


FIGURA 7. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 1.054)



Ainda em relação à origem das contribuições, pacientes (n= 457) contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de profissionais de saúde (n= 335) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (n = 193), conforme ilustrado na Figura 8.

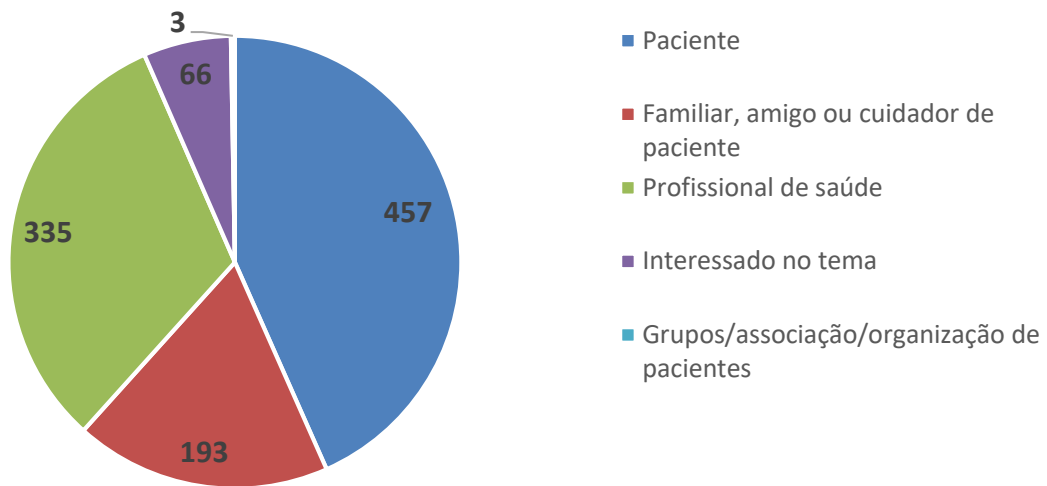


FIGURA 8. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

– **Opiniões sobre a decisão preliminar da Conitec**

➤ **Concordam totalmente**

Das 1054 contribuições, 74% concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec, no entanto, percebeu-se que a maioria não concordaram totalmente com a recomendação inicial.

As contribuições de experiência com a tecnologia em sua maioria foram relatadas por pacientes (171), seguido de profissionais de saúde (155) e cuidadores e responsável (40). Os principais motivos relatados por eles, para a incorporação dos medicamentos para psoríase estão agrupados nas figuras abaixo.

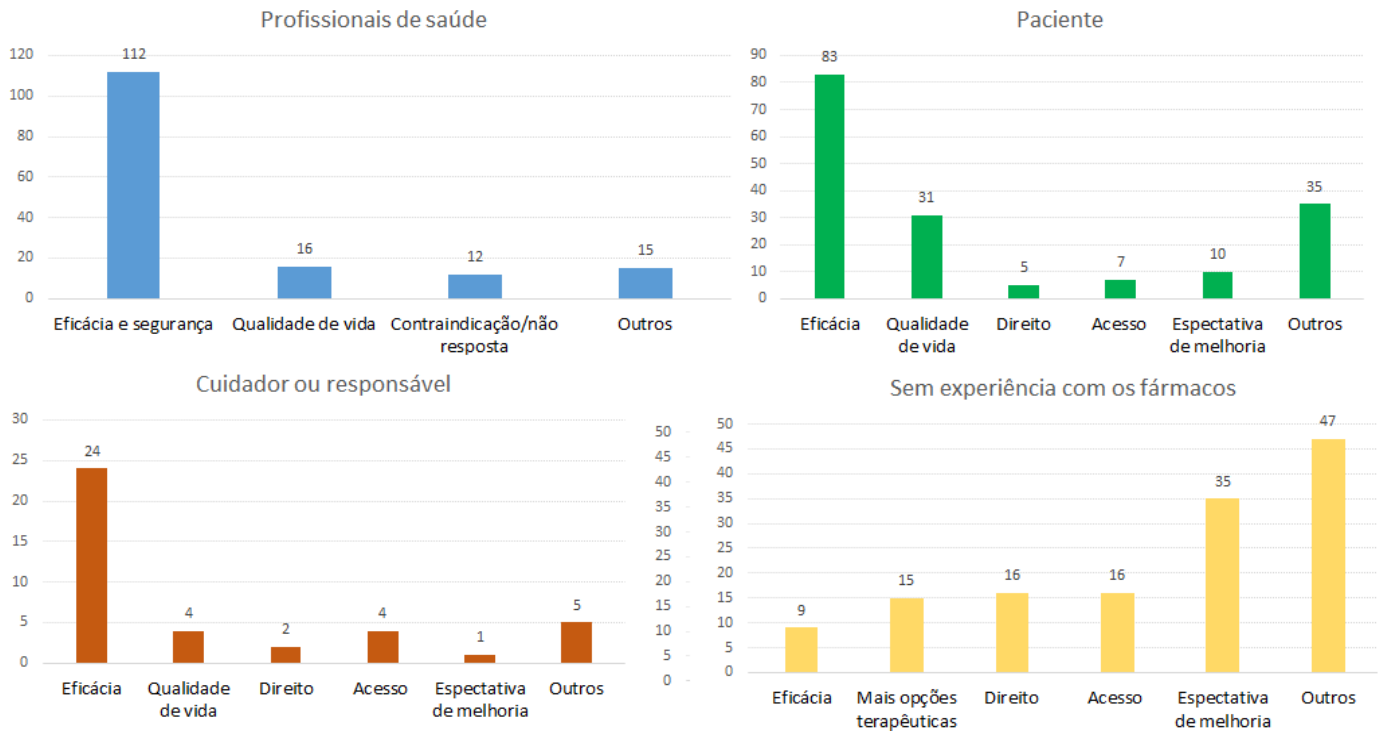


FIGURA 9. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS DE CORCORDAREM COM A RECOMENDAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA PSORÍASE NO SUS

Os profissionais de saúde consideraram que os medicamentos biológicos são eficazes e seguros no tratamento da psoríase moderada a grave. A maioria deles afirmaram que tinha experiência com dois ou mais fármacos avaliados.

Alguns comentários dos pontos positivos e negativos estão exemplificados abaixo:

✓ Pontos positivos:

Diminuição acentuada das lesões, poucos efeitos colaterais e comodidade posológica. Melhora acentuada da qualidade de vida.

Para todos os 4 medicamentos - resposta satisfatória para os casos moderados a graves inclusive quando outras terapêuticas não funcionaram ou perderam resposta. Melhora da qualidade de vida dos pacientes em uma doença estigmatizante e muitas vezes de difícil controle

São medicações altamente eficazes e com menor índice de complicações e efeitos colaterais do que os imunossupressores antigos utilizados para o tratamento da psoríase moderada a grave.



Muitos pacientes não têm melhora do quadro de psoríase com outros medicamentos. O SUS precisa oferecer mais opções e opções mais eficientes e com menos efeitos colaterais, como os medicamentos biológicos.

✓ Pontos negativos:

Extrema dificuldade em conseguir acesso a medicação ou manter o tratamento pelos altos custos e burocracia necessária

Apenas algumas infecções cutâneas, infecções de vias aéreas superiores e infecções urinárias. Todas tratadas, sem maiores complicações.

Quanto aos indivíduos que contribuíram como paciente com psoríase, a maioria relatou a melhor eficácia dos biológicos e melhoria na qualidade de vida. O acesso a estes medicamentos de alto custo foi também foi um dos motivos para concordarem com a recomendação da Conitec.

Os pontos positivos e negativos estão exemplificados abaixo:

✓ Pontos positivos:

Em primeiro lugar, resgate da autoestima, sem conta a qualidade de vida em geral, como pele mais saudável, tonalidade da pele normal, desinchaço do corpo etc. Só efeito positivo!

Remissão da doença, inserção na sociedade, qualidade de vida.

Melhoria de quase 90% nas lesões de todo o corpo.

✓ Pontos negativos:

Dificuldade em aplicar o medicamento.

Não tenho nenhum efeito colateral com os dois medicamentos mencionados. Minha saúde é ótima.

Sem efeitos colaterais significativos.

Dor de cabeça, insônia, inflamação gengiva, irritação nos olhos, uma sensação de fadiga nos 3 dias após a injeção. Sintomas toleráveis.



Os cuidadores ou responsáveis relataram a eficácia dos biológicos. Aqueles que declararam não ter experiência com o medicamento, a maioria expressou uma expectativa de que os fármacos trariam uma melhoria significativa da doença. A oportunidade de acesso a estes medicamentos de alto custo também foi explanado:

Minha filha passou a ter uma vida normal, pode voltar a trabalhar e voltou a ter vida social. A sua pele melhorou em torno 90%.

Tenho certeza que os biológicos são o caminho da cura para psoríase e com certeza esse recurso deve ser oferecido aos pacientes com psoríase de pele!

São remédios que tem alto custo e tratam de doenças das quais geram grande impacto na vida dos pacientes. Esses medicamentos são super difíceis de serem comprados e são extremamente caros.

Quero muito que esses medicamentos biológicos estejam a disposição para quem sofre de doenças autoimunes como a psoríase, sou portador desta doença e sofro muito esses medicamentos biológicos seria um grande alívio para nós.

➤ **Concordam parcialmente**

Quinze por cento dos indivíduos que contribuíram concordaram parcialmente com a recomendação da Conitec. Os principais motivos descritos e como tiveram experiência com os medicamentos estão representados na figura 10.

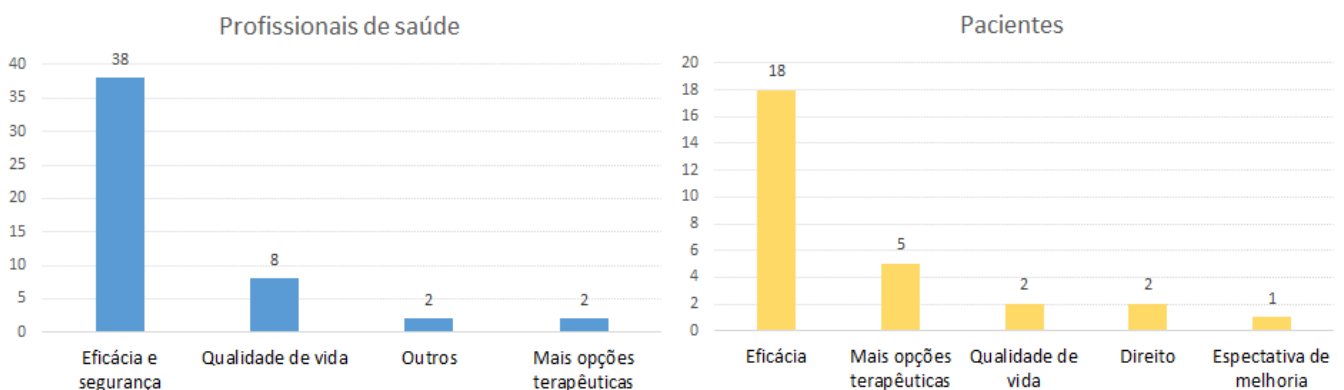


FIGURA 10. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS POR CONCORDAREM PARCIALMENTE DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA PSORÍASE NO SUS



A maioria dos profissionais de saúde, pacientes e cuidadores explanaram a eficácia dos medicamentos recomendados e dos outros biológicos não recomendados. Foram abordados vários pontos técnicos como a contraindicação de adalimumabe em pacientes que residem em regiões endêmicas para tuberculose, o uso de infliximabe para pacientes obesos, pois a dose é mg/kg e o uso do etanercepte em pacientes pediátricos. Esses e outros pontos técnicos estão descritos na seção de novas evidências. Algumas contribuições são exemplificadas abaixo.

Profissional de saúde:

Gostaria que todos os medicamentos citados fossem disponíveis para uso. Muitas vezes há falha da medicação e é preciso trocar a medicação. Além disso cada medicamento tem particularidades importantes na escolha individual de cada paciente. O etanercept por exemplo tem uma meia vida mais curta sendo útil em caso de pacientes com potencial risco de infecções. O ustequinumabe tem baixos índices de infecções e muito seguro em pacientes com risco de Tuberculose..

Paciente:

Queremos tratamento digno para psoríase! Queremos a inclusão das 5 opções de biológicos como 1º linha de tratamento para que os médicos possam ter alternativas para melhor tratar o paciente.

Utilizo o Secuquinumabe em tratamento de psoríase grave, o tratamento esta sendo bastante eficaz no periodo 9 meses de tratamento, apesar de interrupções por falta de fornecimento na rede publica. Conheço pacientes tratados com infliximabe que garantem a eficacia do tratamento com esse medicamento para psoríase grave. Essas são os motivos de eu Concordar parcialmente da recomendação preliminar, creio que o poder publico deve abraçar todas as formas possíveis de tratamento de um doença que assola um grande parte da população.

➤ **Discordam parcialmente**

Do total de contribuições apenas 6% discordaram parcialmente da recomendação. As contribuições se assemelharam com as descritas anteriormente, com relatos de eficácia dos biológicos, melhoria na qualidade de vida e oportunidade de acesso a estas drogas (Figura 11).

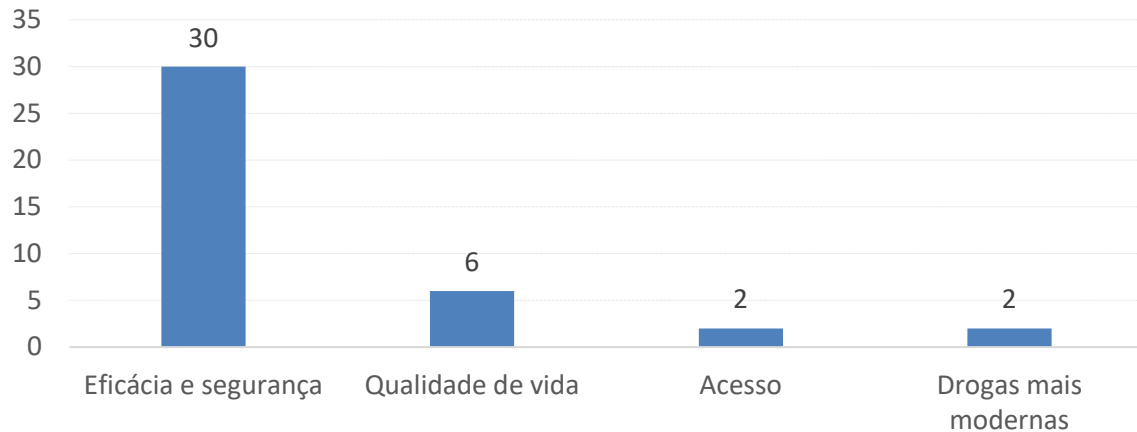


FIGURA 11. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS POR CONCORDAREM PARCIALMENTE DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA PSORÍASE NO SUS

O secuquinumabe como segunda linha também foi um dos questionamentos e discordância da recomendação inicial.

Não acredito que o anti -TNF deva ser o priorizado como de 1a. linha para o uso na psoríase. Creio que, dependendo da avaliação médica, o secuquinumabe e o ustequinumabe também podem ser utilizados como imunobiológico inicial.

➤ **Discordam totalmente**

Foram recebidas 54 contribuições de pessoas que discordaram totalmente da recomendação inicial. Destes 17 tinham experiência com biológicos como profissional de saúde, 19 pacientes e quatro cuidadores ou responsável.

A eficácia dos outros biológicos não incluídos foram as principais argumentações. Expectativa de melhoria e qualidade de vida foram pontos também abordados.

Os pontos positivos citados com o uso dos outros biológicos não incorporados foram:

Adalimumabe tive resultados bons. Ustequinumabe tive resultados incríveis em pouco tempo de uso.

A segurança é o que mais chama atenção em um país tomado de tuberculosos. O anti IL17 é muito mais seguro.

A pele limpou completamente no primeiro mês.



Ambos os biológicos (incluídos na recomendação) levaram à remissão da doença imunomediada e proporcionaram a recuperação da qualidade de vida.

Os pontos negativos citados foram:

Dores articulares.

Imunossupressão, custo elevado.

Falha secundárias no uso de humira e simponi. Desenvolvi anticorpos contra o remédio. Por isso estou no terceiro biológico Cosentyx. Problemas nas vias aéreas superiores sinusite faringite. Câncer de pele (basocelular).

Em resumo, a maioria das contribuições se tratava da necessidade de inclusão de todos os biológicos e os principais motivos foram eficácia, qualidade de vida e facilidade de acesso. A possibilidade de ter várias opções terapêuticas para escolha de um tratamento também fora descrita.

13.2 Contribuições técnico-científicas

– Perfil dos participantes

Das 361 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, os estados de São Paulo (n = 109), Rio de Janeiro (n= 82) e Minas Gerais (n= 37) contemplaram as três principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 12.

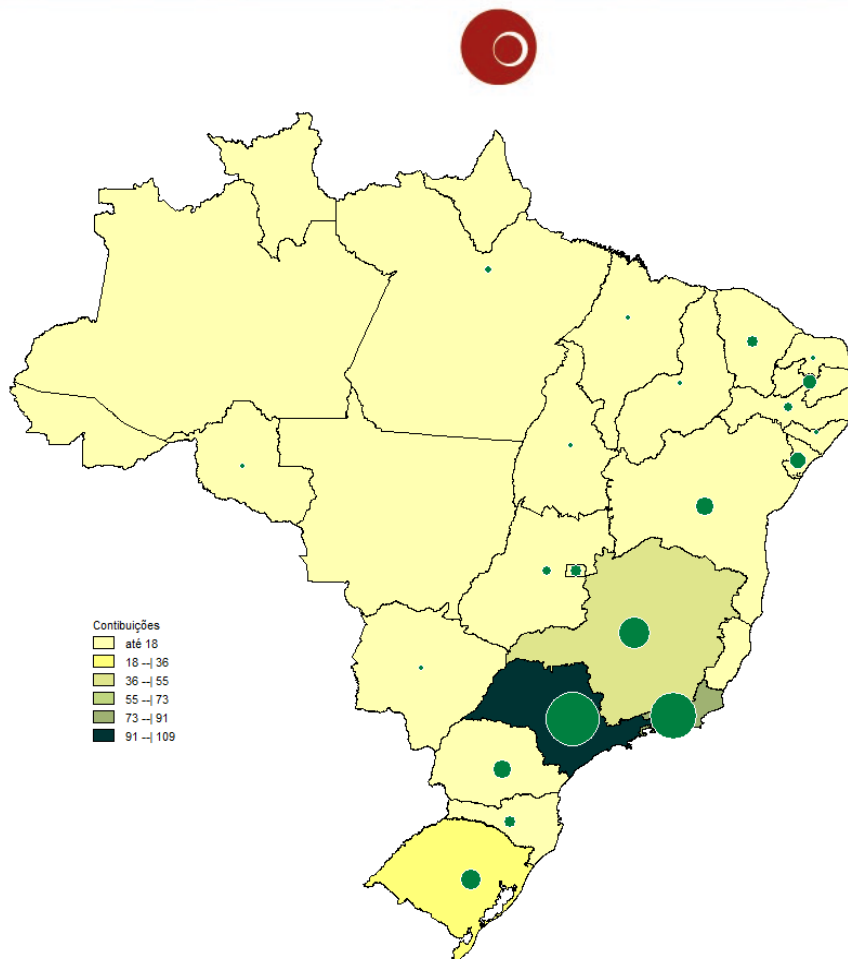


FIGURA 12. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 336)

Das contribuições técnicas, os profissionais de saúde (n= 246), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 31), conforme ilustrado na Figura 8.

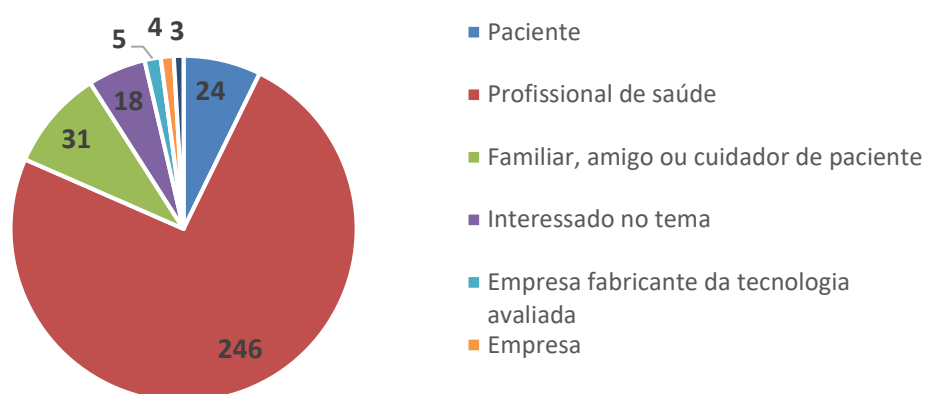


FIGURA 13. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

Das 336 contribuições, 50% concordaram totalmente com a recomendação preliminar, 35% concordaram parcialmente e 11% discordaram parcialmente. A maioria dos indivíduos que



concordaram totalmente contribuíram com informações que sugeria a incorporação de mais produtos biológicos para psoríase, além dos recomendados. Os principais apontamentos das contribuições estão descritos na figura 14. A superioridade de outro medicamento foi o mais abordado, com inserção de estudos anexados. Os tópicos referentes a eficácia, população específica, contraindicação e doenças concomitantes foram explanados abaixo, considerando os estudos anexados e citados na consulta pública, bem como a inclusão de outros estudos que foram necessários para compilar as evidências disponíveis de cada assunto tratado.

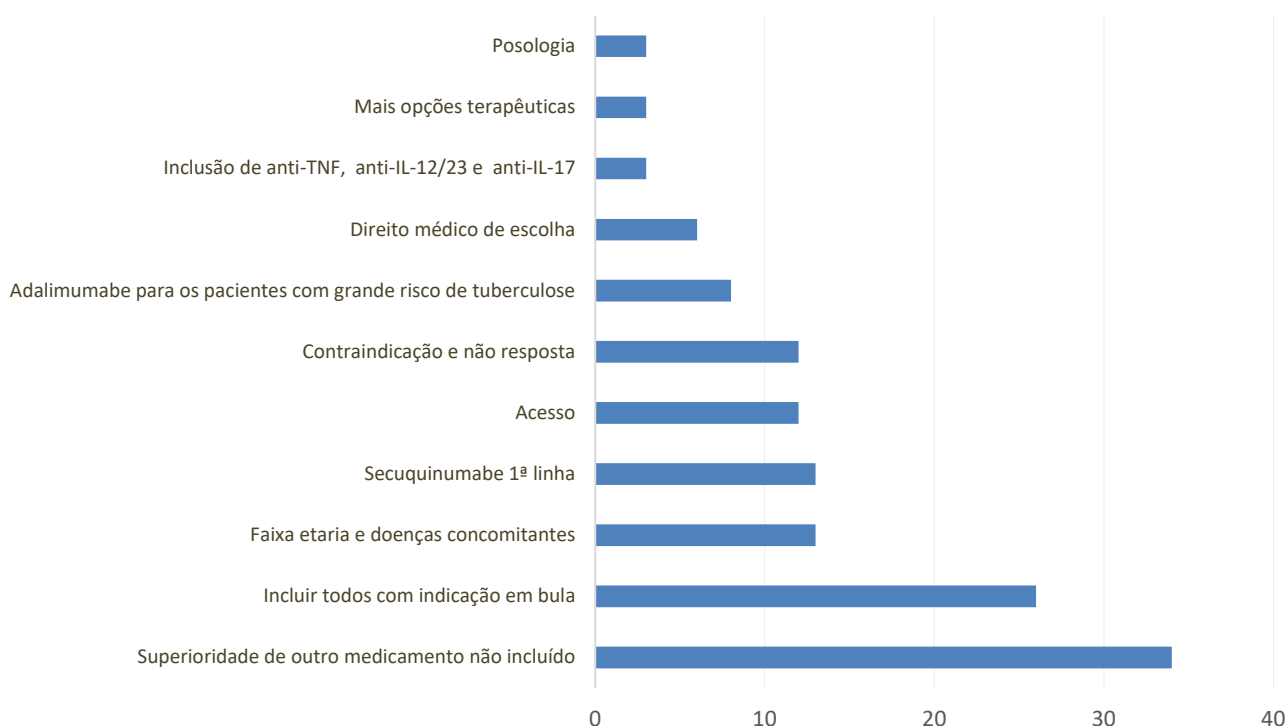


FIGURA 14. ASSUNTOS ABORDADOS NAS CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS

Existem situações especiais em que outros imunobiológicos são a melhor escolha do que os recomendados adalimumabe e secuquinumabe, a seguir:

1. Crianças

- Etanercepte é o único recomendado para pacientes pediátricos.



Atualmente, etanercepte é o único medicamento aprovado pela Anvisa para tratamento da psoríase moderada a grave em crianças. As contribuições técnicas incluíram três estudos que avaliaram o fármaco em crianças.

Nos EUA, os únicos medicamentos sistêmicos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da psoríase pediátrica são o etanercepte (aprovado no final de 2016) e, muito recentemente, o ustequinumabe (outubro de 2017). Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos exige planos formais de investigação pediátrica para qualquer novo medicamento e também requer um comparador ativo em vez de placebo. Isso levou a um avanço substancial na aprovação de medicamentos em crianças, sendo o etanercepte aprovado desde 2009 e adalimumabe e ustequinumabe, aprovados para tratamento da psoríase pediátrica.

Pesquisadores da Universidade de York e do Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra realizam uma revisão sistemática com metanálise e uma avaliação econômica para verificar a eficácia, segurança e custo-efetividade do adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe no tratamento da psoríase em placa em crianças e jovens.

Três ensaios clínicos foram recuperados, um para cada um dos biológicos de interesse (ou seja, adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe). Os ECRs investigaram a eficácia clínica a curto prazo e eventos adversos (EAs). Os estudos etanercepte e ustequinumabe incluíram 12 semanas de acompanhamento e usaram o placebo como comparador, enquanto o adalimumabe teve duração de 16 semanas e incluiu o metotrexato oral, um tratamento sistêmico não biológico, como comparador. Cada ECR também incorporou uma fase aberta. Estes períodos abertos ou observacionais investigaram a eficácia a longo prazo e EAs, incorporando as fases de retirada e / ou retratamento. Os ensaios de adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe tiveram 52, 312 e 60 semanas de dados de acompanhamento disponíveis, respectivamente. A tabela 17 descreve as posologias e seguimentos de cada ensaio.



TABELA 17: DURAÇÕES DOS ENSAIOS (INCLUINDO EXTENSÕES ABERTAS) E REGIMES POSOLÓGICOS

Medicamento	Dosagem e regimes relevantes utilizados	Duração da fase aleatória e cega	Tempo com resultados disponíveis	Referências
Adalimumabe	Adalimumabe: dose padrão (inicial de 0,8 mg/kg até máx. de 40 mg, seguida de 0,8 mg/kg a cada 2 semanas) ou 1/2 dose. Metotrexato: dose inicial de 0,1 mg/kg, até máx. de 7,5 mg/semana, seguido por uma dose de 0,4 mg/kg a partir da semana 1, até dose máx. de 25 mg/semana	16 semanas	52 semanas	Papp et al., 2017
Etanercepte	dose de 0,8 mg / kg de peso corporal até uma dose máxima pretendida de 50 mg	12 semanas	312 semanas	Paller et al., 2008; Paller et al., 2010; Paller et al., 2016.
Ustequinumabe	Dose padrão (0,75 mg/kg para aqueles com peso até 60 kg, fixa 45 mg para peso 60-100 kg, fixa 90 mg para peso > 100 kg) ou meia dose às 0 e 4 semanas e a cada 12 semanas, semanas subsequentemente.	12 semanas	60 semanas	Landells et al., 2015

Embora apenas crianças mais velhas e adolescentes (com idade entre 12 e 17 anos) tenham sido incluídos no estudo com ustequinumabe, e no estudo do etanercepte tenha incluído crianças de 4 a 17 anos, a mediana de idade das crianças nos três estudos não diferiu muito (13 anos).

Eficácia e segurança do adalimumabe

A análise de eficácia foi por intenção de tratar, e a análise de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose da droga no estudo. Foram incluídos 114 pacientes sendo alocado para os tratamentos com adalimumabe 0,8 mg/kg (n = 38), adalimumabe 0,4 mg/kg (n = 39) ou metotrexato (n = 37). Para manter o mascaramento, os participantes alocados no adalimumabe receberam comprimidos de placebo e os participantes alocados para o metotrexato receberam uma injeção de placebo de acordo com o esquema de adalimumabe. A terapia prévia recebida pelos participantes do estudo incluiu terapia tópica (100%), fototerapia (52%), terapia sistêmica não biológica (30%) e terapia biológica (10%; todos etanercepte).



Na semana 16, o PASI75 foi obtido em 22 (58%) de 38 pacientes no grupo adalimumabe 0,8 mg/kg em comparação com 12 (32%) de 37 pacientes no grupo metotrexato ($p = 0,027$). Adalimumabe em doses baixas (0,4 mg/kg) não apresentou melhora estatisticamente significativa em relação ao metotrexato para esses desfechos (44% vs. 32%, respectivamente). As taxas de resposta do PASI 90 não diferiram significativamente entre os três braços de tratamento. A proporção de participantes que atingiram uma pontuação de 0 ou 1 da sPGA ('clara' ou 'mínima') às 16 semanas foi maior para a dose padrão de adalimumabe do que para dose baixa ou metotrexato (61% vs. 41% vs. 41% respectivamente), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Melhorias na medida genérica de HRQoL (PedsQL) favoreceram significativamente ambas as doses de adalimumabe sobre metotrexato (mudanças médias de 10,8 e 9,5 para adalimumabe de dose padrão e baixa, respectivamente, vs. 1,9 para metotrexato). Os eventos adversos mais frequentes foram infecções (17 [45%] de 38 no grupo adalimumabe 0,8 mg / kg durante o tratamento inicial; 22 [56%] de 39 no grupo adalimumabe 0,4 mg / kg; 21 [57%] de 37 no grupo metotrexato). Três eventos adversos sérios foram relatados, todos em pacientes no grupo adalimumabe 0,4 mg / kg, e não foram considerados relacionados ao medicamento do estudo. (Papp et al., 2017). Em crianças e jovens, o adalimumabe não parece estar associado a um aumento nos efeitos adversos em relação ao metotrexato ao longo de 16 semanas. No entanto, devido ao pequeno número de participantes observados, a possibilidade de EAs raros não pode ser inteiramente excluída.

Eficácia e segurança do etanercepte

O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 48 semanas. Um total de 264 participantes foram selecionados e 211 crianças foram randomizados para etanercepte ($n = 106$) ou placebo ($n = 105$). Apenas 19 crianças incluídas no estudo (9,0%) tinham idade <8 anos e apenas nove (4,3%) tinham idade <6 anos.

Na semana 12, as repostas PASI50, 75 e 90 no grupo etanercepte foram 74,5%, 56,6% e 27,4%, respectivamente em comparação placebo ($P < 0,001$). As taxas de resposta para o grupo placebo foram de 22,9%, 11,4% e 6,7%. Na semana 36, após 24 semanas de open-label com etanercepte, as taxas de PASI 75 foram de 68% e 65% para os pacientes inicialmente designados para etanercepte e placebo, respectivamente. A proporção de participantes que alcançaram uma pontuação PGA de 0 ou 1 ('claro' ou 'mínimo') em 12 semanas foi significativamente maior no grupo etanercepte do que no grupo placebo (52,8% vs. 13,3%).



No total, 194 participantes completaram 48 semanas de seguimento (57 participantes que receberam etanercepte e terapia tópica a partir da fase de tratamento aberto, 95 participantes que foram randomizados para os braços etanercepte e placebo e que continuaram a receber o medicamento cego e 42 participantes que foram randomizados para etanercepte ou placebo, mas que não atingiram a resposta PASI 75 e que foram retratados com etanercepte até o final do estudo). Dos 194 participantes, 182 foram incluídos em um estudo aberto de extensão para estabelecer a segurança a longo prazo. Os participantes receberam o medicamento por via subcutânea, uma vez por semana, durante 264 semanas. No total, 63 participantes (34,6%) completaram 264 semanas de acompanhamento. Durante as 264 semanas de seguimento adicional, a probabilidade de alcançar uma resposta PASI 50, 75 e 90 foi semelhante em todos os pontos de registro de resultados. Um total de 161 participantes (89,0%) relataram pelo menos um EA até a semana 264 do estudo de acompanhamento. Sete participantes (3,9%) relataram uma EA grave, com cada participante relatando um único evento: ansiedade, celulite, mononucleose infecciosa, obstrução intestinal pós-operatória, osteonecrose e cisto tireoidiano, com o sétimo participante submetido a um aborto eletivo. Dos sete, apenas a infecção por celulite foi considerada pelo investigador relacionada ao tratamento com etanercepte. A proporção de participantes que se retiraram por falta de eficácia é desconhecida. Esses dados de resposta observacional não controlados de longo prazo podem, portanto, superestimar a eficácia do etanercepte.

Eficácia e segurança do ustequinumabe

O estudo CADMUS de fase 3, avaliou a eficácia e segurança do ustequinumabe em pacientes com idade entre 12 e 17 anos, com psoríase moderada a grave. Um total de 110 pacientes foram aleatoriamente designados para receber ustequinumabe dose padrão (DP) (n = 36), ustequinumabe meia dose padrão (MDP) (n = 37), ou placebo (n = 37; cruzamento para SD [n = 18] ou HSD [n = 19]). Proporções significativamente maiores de pacientes recebendo ustequinumabe atingiram PASI 75 (MDP, 78,4%; DP, 80,6%; placebo, 10,8%; $P < 0,001$) ou PASI 90 (MDP, 54,1%; DP, 61,1%; placebo, 5,4%; $P < 0,001$). Além disso, 21,6% dos pacientes no grupo MDP e 38,9% no grupo SD obtiveram um escore PASI de 0 (limpo) na semana 12 em comparação com 2,7% no grupo placebo ($P = 0,014$ e $P < 0,001$, respectivamente). Os participantes do grupo de dosagem padrão e do grupo de dosagem padrão-metade apresentaram melhoras significativamente maiores nos escores da escala total do PedsQL desde o início (média de 8,03 e 10,81 respectivamente) do que os participantes do grupo placebo (média de 3,35). Entre os participantes que continuaram o tratamento com ustequinumabe, as respostas PASI observadas na semana 12 pareceram ser sustentadas na semana



52, com poucos participantes perdidos no seguimento. Até a semana 60, 81,8% dos participantes (90/110) no grupo ustequinumabe relataram um ou mais EAs. Das 74 infecções registradas pelos participantes, 18 (24%) foram consideradas relacionadas ao tratamento.

Metanálise indireta

Na comparação indireta entre o ustequinumabe e etanercepte os resultados demonstraram que o ustequinumabe parece ser mais eficaz que o etanercepte em crianças e adolescentes. A probabilidade absoluta de resposta do PASI 75 para o ustequinumabe em 12 semanas foi estimada em 78% (95% CrI 63% a 90%) enquanto que para o etanercepte foi estimada em 57% (95% CrI 44% a 69%). Os 95% de CrIs eram largos, o que reflete o pequeno tamanho da amostra e o número limitado de pontos de dados usados nesta análise. Várias análises foram realizadas para superar os desafios envolvidos na avaliação formal da eficácia relativa entre os biológicos estudados para o tratamento da psoríase em placas em crianças e jovens. No geral, as respostas PASI foram estimadas para ser maior para o ustequinumabe, seguido por adalimumabe e etanercepte. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa (ao nível de significância de 5%) entre adalimumabe e ustequinumabe na maioria dos modelos para resposta PASI 75.

Na avaliação econômica realizada pelos pesquisadores, com base nos pressupostos do caso base, a probabilidade de que qualquer um dos tratamentos biológicos fosse considerado custo-efetivo no limite superior ao limiar de custo-efetividade do NICE de £ 30.000 por QALY era zero.

Os autores concluíram que evidências sobre a eficácia e segurança do adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe em crianças mais novas estão ausentes nos ECRs incluídos. O ensaio de ustequinumabe (CADMUS) restringiu a inclusão a participantes com idade > 12 anos. Apenas um indivíduo com idade <6 anos recebeu a dose licenciada de adalimumabe (0,8 mg / kg), com a maioria dos participantes do estudo de adalimumabe entre 9 e 18 anos. Da mesma forma, apenas 19 crianças (9%) incluídas no estudo avaliando o etanercepte tinham idade <8 anos. Etanercepte e ustequinumabe, dentro de suas indicações autorizadas, levaram a melhorias significativamente maiores nos sintomas de psoríase do que o placebo em 12 semanas de acompanhamento. Os benefícios da qualidade de vida também foram observados. Embora esses efeitos pareçam persistir além de 12 semanas, sua magnitude e persistência são menos certas. O adalimumabe na dose autorizada de 0,8 mg/kg (até 40 mg) leva a melhorias significativamente maiores nos sintomas da



psoríase do que o metotrexato para algumas medidas, mas não todas. Os benefícios observados de qualidade de vida foram inconsistentes nas diferentes medidas. Houve falta de evidências comparativas para esses produtos biológicos em crianças muito jovens.(62)

Este estudo culminou nas seguintes recomendações pelo NICE:

1. O adalimumabe é recomendado como opção no tratamento da psoríase em placas em crianças e jovens de 4 anos ou mais, somente se a doença: é grave, conforme definido por um Índice de Severidade e Área de Psoríase (PASI) total de 10 ou mais e não respondeu à terapia sistêmica padrão, como ciclosporina, metotrexato ou fototerapia, ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas.
2. O etanercepte é recomendado como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em crianças e jovens com 6 ou mais anos de idade, apenas se a doença: é grave, conforme definido por um PASI total de 10 ou mais e não respondeu à terapia sistêmica padrão, como ciclosporina, metotrexato ou fototerapia, ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas.
3. O ustekinumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em crianças e jovens com 12 anos ou mais, apenas se a doença: é grave, conforme definido por um PASI total de 10 ou mais não respondeu à terapia sistêmica padrão, como ciclosporina, metotrexato ou fototerapia, ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas.

Em 2017, de acordo com dados do CEAF, 2740 crianças e adolescentes faziam uso de biológicos para tratamento de enfermidades incluídas em bula, destes, 780 faziam uso de adalimumabe, 1334 faziam uso de etanercepte e 626 usaram infliximabe.

2. Ativação da tuberculose

Os anti-TNFs apesar de apresentarem bom perfil de segurança, estão relacionados com o aumento da tuberculose nos pacientes em uso, especialmente dos anticorpos monoclonais, infliximabe e adalimumabe.

Sobre as advertências em bula:

- Adalimumabe: “foram relatados casos de tuberculose, incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose, em pacientes recebendo HUMIRA® (adalimumabe). Os



relatos incluíram casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (ou seja, disseminada). Antes de iniciar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de infecção por tuberculose ativa e inativa (latente) ”.

- Etanercepte: “tuberculose (incluindo a apresentação disseminada e a extrapulmonar) foi observada em pacientes que receberam agentes bloqueadores do TNF, incluindo Enbrel® PFS. A tuberculose pode ser devido à reativação da TB latente ou à nova infecção. Antes do início da terapia com Enbrel® PFS, qualquer paciente com risco aumentado de TB deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de uma infecção por TB latente deve ser iniciada antes da terapia com Enbrel®. ”
- Infliximabe: “Casos de tuberculose ativa ocorreram em pacientes tratados com infliximabe durante e após o tratamento para tuberculose latente. Os pacientes em tratamento com infliximabe devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento, incluindo pacientes com resultado negativo para tuberculose latente”.
- Secuquinumabe: “Não se relatou sensibilidade aumentada para tuberculose a partir de estudos clínicos. Entretanto, Cosentyx® não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. Deve-se considerar terapia antituberculose antes do início de Cosentyx® em pacientes com tuberculose latente”.
- Ustequinumabe: “Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose. Antes de iniciar o tratamento com Stelara®, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. Stelara® não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração do Stelara®”.

Sobre as evidências disponíveis e estudos incluídos por meio da CP:

Revisão sistemática avaliou a incidência de tuberculose (TB) em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas (IMID) tratados com produtos biológicos e tofacitinibe em ECR e em estudos de extensão a longo prazo. Um total de 100 RCTs com aproximadamente 75.000 pacientes foram analisados. Cinquenta e cinco RCTs incluíram pacientes com artrite reumatoide (AR), 18 com psoríases (Ps), 9 com espondilite anquilosante (AS), 8 com artrite psoriática (PsA), 5 com doença de Crohn (CD) e 5 com colite ulcerativa (UC). Vinte ensaios clínicos randomizados envolveram tratamento com infliximabe, 19 com etanercepte, 18 com adalimumabe e 5 com



ustequinumabe. Cinquenta e quatro RCTs foram realizados em áreas com baixa ou média taxa de TB e 35 em áreas com alta taxa de TB, e para 11 ECRs esta informação era desconhecida. Apenas 19 ECRs relataram casos ativos de TB que poderiam ser meta-analisados. Trinta e dois casos ativos de TB foram identificados em 6599 pacientes expostos a um biológico ou tofacitinibe, e apenas um caso foi identificado em 2702 pacientes controle. Quatorze casos ativos de TB ocorreram de 3158 pacientes tratados com infliximabe, 10 de 1.275 pacientes tratados com certolizumabe, 2 de 658 pacientes tratados com etanercepte, 4 de 598 pacientes tratados com adalimumabe, 1 de 477 pacientes tratados com golimumabe e 1 de 433 pacientes tratados com abatacepte. Não ocorreram casos de TB em doentes tratados com rituximabe, tocilizumabe ou tofacitinibe. Apenas os dados sobre os inibidores do TNF foram suficientes para realizar uma metanálise. O OR para todos os inibidores de TNF foi 1,92 (IC de 95% 0,91, 4,03, P = 0,085), sem heterogeneidade ($I^2 = 0,0\%$). Na metanálise de estudos a longo prazo, a estimativa de taxa de incidência (RI) de TB ativa agrupada foi calculada pelo tipo de medicação e doença tratada. A RI de TB ativa foi de 347,7 (IC 95% 193,4, 539,2), com tratamento com infliximabe; 65,01 (IC 95% 18,22, 136,84), com tratamento com etanercepte. A taxa de incidência do tratamento com adalimumabe foi de 184,7 (IC95% 87,0, 318,8), com heterogeneidade ($I^2 = 41,1\%$). (63)

Em outra metanálise que avaliou o risco de infecções em diferentes agentes anti-TNFs, a análise combinada de seis estudos mostrou que o etanercepte teve um risco menor em ativar tuberculose, no entanto, não foi estatisticamente diferente quando comparado com adalimumabe (RR = 0,58 [0,13-2,61] P = 0,48), e sua heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 0\%$). (64)

Estudo retrospectivo realizado na França avaliou a incidência de tuberculose em pacientes com psoríase que usaram de anti-TNFs. Um total de 12 casos de tuberculose foram notificados em oito centros entre 2006 e 2014. Todos os pacientes tinham triagem adequada para tuberculose latente. Três pacientes eram de áreas endêmicas e três relataram contato com um paciente com TB. Sete pacientes foram tratados com infliximabe, quatro com adalimumabe e um com certolizumabe. A mediana do tempo entre a introdução do antagonista do TNF e os primeiros sintomas da tuberculose foi de 23,4 semanas (2-176). (65)

Outro estudo incluído para análises foi a coorte de dados do Registro Brasileiro de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil que avaliou a incidência de tuberculose em brasileiros com artrite reumatoide, utilizando produtos biológicos na prática clínica. O estudo incluiu 1552 tratamentos, sendo 415 com os modificadores da doença. Um total de 1256 pacientes foram avaliados para 1552



tratamentos, incluindo 415 no grupo controle, 942 no grupo anti-TNFs e 195 no grupo “outros biológicos”. Os tempos de exposição ao medicamento foram 981 pacientes-anos para o grupo controle, 1744 pacientes-anos para o grupo Anti-TNFs e 336 pacientes-anos para o grupo “outros biológicos”. Entre o grupo anti-TNFs, o maior número de tratamentos (366, 39%) e o maior tempo de exposição ao medicamento (676 pacientes-anos) ocorreram com ADA, seguido de IFX (293, 31%; 547 pacientes-anos) e ETN (n = 283, 30%; 521 pacientes-ano). Não houve diferença significativa entre os três grupos quanto ao tempo de doença ($p = 0,6$). Um caso de TB ocorreu no grupo controle e cinco casos no grupo anti-TNFs, com taxas de incidência de 1,01 / 1.000 pacientes-ano e 2,86 / 1.000 pacientes-ano, respectivamente. ADA teve 4,43 casos/1000 pacientes-anos de incidência, seguido por ETN (1,92 casos / 1000 pacientes-anos) e IFX (1,82 casos/1000 pacientes-anos). Nenhum caso de TB foi detectado no grupo “outros biológicos”. Em relação ao grupo controle, o risco relativo (RR) de desenvolver tuberculose associada ao uso de anti-TNFs foi 2,83, que foi maior entre os indivíduos tratados com ADA (RR = 4,43). Todos os pacientes tinham sido submetidos a triagem padrão com resultados negativos. “Outros biológicos” foram representados por pacientes com AR usando medicamentos sintéticos e um biológico não anti-TNFs (ABT, RTX ou TCZ); e grupo controle, representado por pacientes com AR utilizando sintéticos (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e cloroquina). (66)

Em conclusão, a inibição do TNF-alfa parece aumentar a suscetibilidade a tuberculose, e o risco de reativação da tuberculose latente.

3. Insuficiência cardíaca congestiva

O uso de agentes anti-TNFs está contraindicado para pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva NYHA de classe 3 e 4 e usada com cautela nos pacientes NYHA de classe 1 e 2. O ustekinumabe pode ser considerado como primeira linha de tratamento para pacientes com psoríase e insuficiência cardíaca congestiva, seguido por inibidores de IL-17.

Sobre as advertências em bula:

- Adalimumabe: “HUMIRA® (adalimumabe) não foi formalmente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Entretanto, em estudos clínicos com outro antagonista de TNF, uma taxa mais elevada de eventos adversos sérios relacionados a ICC foi relatada, incluindo piora da ICC e novo episódio de ICC. Casos de piora da ICC também



foram relatados em pacientes recebendo HUMIRA® (adalimumabe). HUMIRA® (adalimumabe) deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). HUMIRA® (adalimumabe) está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver Contraindicações). O tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva”.

- Etanercepte: “Houve relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que recebem Enbrel® PFS. Há relatos raros (<0,1%) de ICC, incluindo ICC em pacientes sem doença cardiovascular pré-existente conhecida. Dois estudos clínicos de grande porte que avaliaram o uso de Enbrel® PFS no tratamento de ICC foram encerrados precocemente devido à falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um desses estudos sugerem uma possível tendência à piora da ICC nos pacientes designados para o tratamento com Enbrel® PFS. Além disso, um estudo clínico que avaliou o uso de infliximabe (um anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-alfa) no tratamento da ICC foi encerrado precocemente devido ao aumento da mortalidade entre os pacientes tratados com infliximabe.”
- Infliximabe: “contraindicado para insuficiência cardíaca moderada ou grave (NYHA – *New York Heart Association* - de classe funcional III/IV). Nestes pacientes, o tratamento com infliximabe na dose de 10 mg/kg foi associado a uma incidência aumentada de morte e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca. Portanto, infliximabe é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave em doses maiores que 5 mg/kg.”
- Secuquinumabe e ustequinumabe: não há informações e/ou restrições a estes pacientes descritas na bula do medicamento.

Sobre as evidências disponíveis e estudos incluídos por meio da CP:

Foram relatados efeitos adversos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe III ou IV (TNF) usando anti-TNFs. Num ensaio com infliximabe a uma dose de 10 mg / kg (superior às doses utilizadas na psoríase), a mortalidade foi superior no grupo tratado com infliximabe do que no grupo de controle. (67) Como resultado desses achados, os respectivos resumos das características do produto incluem uma contraindicação ao uso de anti-TNF em pacientes com ICC de classe III ou IV da *New York Heart Association* e uma recomendação de



precaução especial ao se usar o etanercepte em tais pacientes. *No entanto, existem várias inconsistências entre as análises individuais desses efeitos adversos específicos.* Um estudo de coorte retrospectivo mostrou um aumento estatisticamente significativo no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva em pacientes tratados com inibidores do TNF, em comparação com aqueles tratados com metotrexato. (68) Já outro estudo não detectou diferenças significativas entre os TNFs e outros tratamentos na artrite reumatoide. (69) Além disso, há evidências epidemiológicas de que o tratamento adequado da psoríase pode reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, que é alto nesses pacientes devido ao aumento da prevalência dos fatores de risco clássicos nesse grupo. (70) Até o momento, não há evidências disponíveis sobre o uso de ustequinumabe ou secuquinumabe em pacientes com ICC. Dados de segurança de longo prazo sobre o ustequinumabe para psoríase não relataram nenhum caso de ICC. (71) Estudos adicionais sobre a segurança dos biológicos em pacientes com psoríase com insuficiência cardíaca concomitante são necessários para recomendações de tratamento.

4. Esclerose múltipla

Os agentes anti-TNFs são contraindicados em portadores de doenças desmielinizantes. Novamente, guias de tratamento recomendam o uso de ustequinumabe como primeira linha de tratamento para pacientes que apresentam psoríase e histórico de esclerose múltipla, seguido por inibidores de IL-17.

Sobre as advertências em bula:

- Adalimumabe: “Eventos Neurológicos com os antagonistas de TNF, incluindo HUMIRA® (adalimumabe), foram associados, em raros casos, com nova manifestação ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla...”.
- Etanercepte: “Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos que avaliassem o tratamento com Enbrel® PFS em pacientes com esclerose múltipla, estudos clínicos com outros antagonistas do TNF em pacientes com esclerose múltipla demonstraram aumento da atividade da doença.”
- Infliximabe: “Infliximabe e outros agentes que inibem o TNF-alfa têm sido associados, a convulsões e novo início ou exacerbação dos sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica



de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e neurite óptica, e doenças desmielinizantes periféricas, como a síndrome de Guillan-Barré.”

- Secuquinumabe e ustequinumabe: não há informações e/ou restrições a estes pacientes descritas na bula do medicamento.

Sobre as evidências disponíveis e estudos incluídos por meio da CP:

Especificamente, o uso de inibidores de TNF foi associado ao desenvolvimento de EM e agravamento de doenças pré-existentes. No entanto, ainda há incertezas sobre a existência de uma relação causal entre distúrbios desmielinizantes e anti-TNFs. Apenas 5 casos de doenças desmielinizantes associadas à terapia com anti-TNFs foram relatados durante os ensaios clínicos em pacientes com psoríase (fase III e fase IV). Fora dos estudos, 19 casos foram relatados como casos isolados ou em pequenas séries. (72) A droga mais frequentemente associada a distúrbios desmielinizantes foi o infliximabe, seguido pelo etanercepte e depois pelo adalimumabe. As síndromes mais comuns foram polineuropatia desmielinizante (n = 10), esclerose múltipla (n = 3), neurite óptica (n = 2), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (n = 2), síndrome de Guillain-Barré (n = 1) e neuropatia frênica bilateral (n = 1). A maioria dos pacientes recuperou-se sem sequelas após a retirada da droga e alguns necessitaram de tratamento com corticosteroides ou imunoglobulinas intravenosas. Não foram encontrados casos de desmielinização nos ensaios clínicos de ustequinumabe em indivíduos com psoríase (73) e não há casos na literatura. Apenas um caso de esclerose múltipla foi relatado durante o tratamento com ustequinumabe, que ocorreu em paciente em tratamento para doença de Crohn refratária. (74) No entanto, um estudo de fase II avaliou a segurança do ustequinumabe em doentes com EM e embora não tenha sido associado a uma melhora na atividade da doença, o ustequinumabe foi bem tolerado e exacerbações da EM não foram relatadas. (75) Não foram encontrados dados de ocorrência de EM nos pacientes em uso de secuquinumabe.

Recentemente foi publicado um estudo que investigou por meio do Sistema de Notificação de Eventos Adversos (SNEA) do FDA, EUA, se a exposição a alguns medicamentos poderia contribuir para o desenvolvimento de EM. Após um processo de mineração de dados, 3.223 relatórios de MS foram recuperados dentre o período de 13 anos. Os agentes imunomoduladores foram os fármacos mais frequentemente relatados (1343 casos). Etanercepte (OR: 2,48; 95% CI: 2,24-2,74), adalimumabe (2,05; 1,83-2,30), infliximabe (2,25; 1,87-2,70), metotrexato (1,87; 1,36-2,56),



ustequinumabe (4,97; 3,57-6,90) e o abatacepte (3,78; 2,65-5,39) apresentou sinal de desproporcional baseado em mais de 30 casos. (76)

5. Hepatite B

O ustequinumabe também é indicado como primeira escolha para pacientes com hepatite B, seguido por agentes anti-IL17 e anti-TNFs.

Sobre as advertências em bula:

- Adalimumabe: “o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus. Em alguns casos, a ocorrência da reativação do HBV concomitantemente à terapia com inibidores de TNF foi fatal. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação do HBV. Pacientes com risco de contrair infecção por HBV devem ser avaliados, quanto à evidência prévia de infecção por HBV, antes do início da terapia com inibidores de TNF. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B”.
- Etanercepte: “Foi relatada reativação da hepatite B em pacientes previamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV) e que receberam concomitantemente agentes anti-TNF, incluindo Enbrel® PFS. A maioria desses relatos ocorreu em pacientes que recebiam concomitantemente outros medicamentos que suprimem o sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação da hepatite B. Os pacientes com risco de infecção pelo HBV devem ser avaliados para evidências anteriores de infecção pelo HBV antes de iniciar a terapia anti-TNF. ”
- Infliximabe: “Como observado também com outros imunossupressores, o uso de bloqueadores de TNF-alfa, incluindo infliximabe, tem sido associado à reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos desse vírus (por exemplo, antígeno de superfície positivo). Os pacientes devem ser testados quanto à presença de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) antes de iniciarem o tratamento com imunossupressores, incluindo infliximabe. ”
- Secuquinumabe e ustequinumabe: não há informações e/ou restrições a estes pacientes descritas na bula do medicamento.



Sobre as evidências disponíveis e estudos incluídos por meio da CP:

Uma revisão sistemática de pacientes com psoríase que receberam terapia biológica mostrou que os biológicos representam risco mínimo de reativação viral em pacientes de baixo risco sem sorologia positiva para HCV ou HBV, mas são um risco considerável em pacientes com infecção crônica por HBV, destacando a necessidade de profilaxia antiviral. (77)

Nos últimos anos, vários casos de reativação do VHB foram relatados com o uso de infliximabe, adalimumabe ou etanercepte, principalmente em pacientes com doenças inflamatórias reumatológicas ou doença inflamatória intestinal. Dados da literatura sobre a administração de anti-TNFs em indivíduos com psoríase ou artrite psoriática com infecção concomitante por HBV estão disponíveis para 200 pacientes. A duração do tratamento nesses casos varia de 24 semanas a 6 anos. O fármaco TNFi mais frequentemente administrado foi o etanercepte, seguido em frequência pelo adalimumabe e depois pelo infliximabe. Seis casos de reativação foram relatados: 5 infecções crônicas e 1 caso de hepatite falsa oculta (HBcAb positivo e HBsAb positivo). Nenhum dos portadores que receberam tratamento profilático experimentaram reativação. (78) A partir de 2013, 28 casos de infecção concomitante por HBV em pacientes tratados com ustequinumabe foram relatados. A duração dos tratamentos variou de 4 meses a 3 anos. Até a presente data, a falta de dados não permite tirar conclusões sobre a segurança da ustequinumabe em pacientes com infecção por HBV.

Estudo multicêntrico analisou 284 pacientes com psoríase com dados sorológicos disponíveis de HBV e HCV e 63 pacientes com infecção concomitante por HBV / HCV. Na ausência de profilaxia antiviral, 7 de 46 (15,2%) pacientes exibiram reativação de HBV durante a terapia com secuquinumabe. (79) O risco de reativação viral variou em pacientes com psoríase com diferentes perfis virológicos.

De acordo com o PCDT:

Na avaliação pré-tratamento com os medicamentos biológicos são recomendados os seguintes exames: teste de Mantoux e radiografia de tórax, hemograma, bioquímica, função hepática e renal, sorologias para hepatites e HIV, exame ginecológico, avaliação prostática e atualização do calendário vacinal. Como monitorização, necessita-se RX de tórax a cada ano; hemograma, bioquímica, função hepática e renal, a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico; sorologia



para hepatites, HIV; exame ginecológico; avaliação prostática. A vacinação com micro-organismos vivos está contraindicada. (Dados não publicados)

6. Risco de infecções com uso de biológico

Revisão sistemática e metanálise de ECR e estudos de coorte prospectivos avaliou o risco de infecções graves em pessoas que tomam qualquer terapia biológica para psoríase em comparação com aqueles que tomam placebo, terapia não biológica ou outras terapias biológicas. Em resumo, nenhum aumento do risco a curto prazo de infecção grave foi identificado em adultos com psoríase o nos ECRs. Nenhum risco sério de infecção diferencial entre as terapias biológicas foi detectado quando os dados estavam disponíveis. Dados de uma população do mundo real, no entanto, sugerem que o adalimumabe está associado a um maior risco de infecções graves em comparação com a acitretina e / ou fototerapia em adultos. Os resultados devem ser interpretados com cautela, dadas as limitações, que incluem a falta de dados de longo prazo, as diferenças entre as características da população do estudo e o relato pouco claro de medidas de desfecho de infecções graves em ECRs. (80) Uma publicação recente de dados de uma coorte do Registro de Intervenções Biológicas da Associação Britânica de Dermatologistas (BADBIR) mostrou que as taxas de incidência por 1.000 pessoas-ano foram as seguintes: etanercepte, 15,3 (11,6- 20,1); adalimumabe, 13,9 (11,4-16,6); e ustequinumabe, 15,1 (10,8-21,1). Não foram observados aumentos significativos no risco de infecção grave para o etanercepte (hazard ratio [HR] = 1,10, 95% CI = 0,75-1,60), adalimumabe (HR = 0,93, IC95% = 0,69-1,26) ou ustequinumabe (HR = 0,92; IC95% = 0,60–1,41) em comparação com terapias sistêmicas não biológicas ou somente metotrexato (etanercepte: HR = 1,47; IC95% = 0,95-2,28; adalimumabe: HR = 1,26; IC95% = 0,86-1,84). Não houve diferença no risco de infecções graves entre etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe. (81)

7. Secuquinumabe na 2ª linha de tratamento

Não obrigatoriedade de falha ao adalimumabe para uso do secuquinumabe, uma vez que a eficácia do mesmo pode diminuir se deixado para 2ª linha, após falha de um anti-TNF prévio.

Uma coorte retrospectiva foi realizada incluindo pacientes com 20 anos ou mais que foram diagnosticados com psoríase vulgar ou artrite psoriática. Pacientes tratados com agentes biológicos entre 2010 e 2014, e aqueles que foram observados por mais de 52 semanas foram incluídos neste



estudo. Foram incluídos 275 casos tratados com infliximabe (n = 59), adalimumabe (n = 91) e ustequinumabe (n = 125). Um total de 51 pacientes necessitaram mudar para outro biológico. A principal razão para mudar foi ineficácia. O número total de pacientes que mudaram devido à ineficácia, AE e outros motivos foi de 38, 11 e dois, respectivamente. Os outros motivos foram a frequência de visitas hospitalares (n = 1) e o custo do tratamento (n = 1). A resposta PASI-75 para o primeiro e segundo tratamentos foi de 59,1% e 43,7%, respectivamente, e a resposta PASI-75 global desde o início do primeiro tratamento até o período de avaliação do segundo tratamento foi calculada em 69,0%. Mudar para uma segunda terapia biológica para tratar da ineficácia ou eventos adversos da primeira resultou em melhoria significativa. De acordo com os dados apresentados no estudo dos 91 pacientes tratados com adalimumabe, 14 foram para uma segunda terapia com ustequinumabe e quatro para infliximabe. (82)

8. Adesão ao tratamento

Estudos desenvolvidos com o objetivo de avaliar a sobrevida em longo prazo do tratamento com medicamentos biológicos para psoríase demonstraram que o ustequinumabe foi o medicamento com maior sobrevida.

A sobrevida do medicamento mede o tempo até a interrupção de um medicamento. O tempo que um paciente permanece em uso de um medicamento biológico é afetado por vários fatores, como tolerabilidade, efeitos colaterais, perfil de segurança e eficácia. Uma revisão sistemática avaliou a sobrevida dos biológicos mais prescritos na prática clínica para tratamento da psoríase. A mediana da sobrevida dos medicamentos (MODS) foi calculada para 24 populações de pacientes. A maior MODS relatado foi de 96 meses para o ustequinumabe e o mais baixo foi de 3,4 meses para o etanercepte. A mediana de MODS foi de 38 meses (variação: 4,8 a 96,0) para ustequinumabe; 36,5 meses (variação: 10,8 a 78,0) para adalimumabe; 26,6 meses (variação: 7,2 a 81,3) para infliximabe e 24,7 meses (variação: 3,9 a 74,6) para etanercepte. A sobrevida anual até 5 anos foi calculada para 26 estudos. Após um ano, a sobrevida da droga para ustequinumabe foi de 87%; 74% para adalimumabe; 66% para infliximabe e 69% para etanercepte. Um declínio gradual na sobrevida da droga foi observado a cada ano em todos os quatro biológicos; no entanto, foi mais evidente com os inibidores do TNF. (83) Estudos observacionais recentes mostraram resultados semelhantes em que o ustequinumabe apresentou maior sobrevida. (84) O secuquinumabe foi associado à menor taxa de sobrevida de todos os compostos investigados (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe). (85) Em outro estudo observacional a



sobrevida de 12 e 18 meses do secuquimumabe foi de 76% e 67%, respectivamente, e foi principalmente determinada pela ineficácia. (86) Os estudos demonstraram que o ustequimumabe parece ser o biológico com maior tempo de uso até a interrupção.

9. Pacientes obesos

A maioria dos pacientes com psoríase candidatos ao tratamento sistêmico tendem a apresentar sobrepeso ou obesidade. A obtenção de respostas clínicas adequadas com o tratamento utilizando agentes biológicos de dose fixa, como adalimumabe e secuquimumabe por exemplo, são menos frequentes nestes pacientes, especialmente nos que se encontram acima de 100 kg (aproximadamente 25% a 30% dos pacientes em ensaios clínicos). Nesse cenário, infliximabe apresenta como vantagem o cálculo da dose por peso.

A literatura descreve que a obesidade pode ser um preditor subrelatado de resposta inferior dos agentes anti-TNFs em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas. (87) A obesidade foi associada a 60% mais chances de falha com terapia anti-TNF. Pacientes obesos tratados com regimes de dosagem com base no peso (16 estudos; OR, 1,69 [1,26-2,27], I² = 67%) e regimes de dose fixa (31 estudos; OR, 1,42 [1,24-1,61], I² = 46%) apresentaram maior chance de falha na terapia, sem diferenças significativas (valor p comparando o tamanho do efeito para doses fixas e baseadas em peso = 0,28).

10. Efetividade

Duas revisões sistemáticas publicadas após a data de busca na literatura realizada para elaboração do parecer foram apresentadas na consulta pública e, portanto, inseridas adicionalmente ao relatório.

Jabbar-Lopez e colaboradores realizou uma metanálise de rede para identificar evidências diretas e indiretas comparando produtos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquimumabe, ustequimumabe e ixequizumabe) entre si, metotrexato ou placebo. Comparações diretas de 41 ensaios clínicos randomizados (20.561 participantes) foram incluídos na análise. No geral, na obtenção do PASI 75 a análise mostrou que adalimumabe, secuquimumabe e



ustequinumabe foram comparáveis em termos de alta eficácia e tolerabilidade. O ixequizumabe e o infliximabe foram diferenciados por eficácia muito alta, mas tolerabilidade menor. Existem algumas limitações fundamentais para a interpretação desses resultados. Em particular, a generalização é limitada às populações incluídas nos ECRs. Os autores combinaram dados de diferentes doses de tratamento; no entanto, pode haver efeitos importantes dependentes da dose na eficácia e segurança. Os dados diferiram da revisão da Cochrane onde os dados apresentados mostraram que não houve diferença clara entre infliximabe, adalimumabe e etanercepte.

Uma metanálise em rede mais recente incluiu 65 estudos com 32.352 pacientes. Para a obtenção de PASI 90, todos os tratamentos foram estatisticamente mais eficazes que o placebo. O secuquinumabe foi significativamente melhor que os outros tratamentos. Os rankings de tratamento foram estabelecidos usando a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) e os resultados mostraram que o secuquinumabe teve maior possibilidade de classificar em primeiro de todos os seis medicamentos (PASI 75: 0,980, PASI 90: 0,995, PGA: 0,998), seguido de ustequinumabe e anti-TNFs (PASI 75: 0,666, PASI 90: 0,632, PGA: 0,676). (88)

Os resultados dessas metanálises não muda os resultados apresentados no parecer técnico científico.

11. Estudos de custo-efetividade

Dois estudos econômicos com dados brasileiros foram apontados na CP. O estudo de Riveros e colaboradores (2014) teve como objetivo identificar qual das alternativas biológicas disponíveis para a psoríase é a mais eficiente na perspectiva do Serviço Único de Saúde (SUS). (89) Na análise de custo-efetividade realizada pelos autores, os custos foram expressos em reais e eficácia pela resposta PASI 75. O resultado foi interpretado como a quantidade de dinheiro gasto para um paciente alcançar e manter PASI75 por pelo menos 3 anos. Foi utilizado um modelo de Markov com 12 ciclos de 3 meses cada, para avaliar pacientes com psoríase moderada a grave, elegíveis para tratamento com biológicos. Os medicamentos incluídos na análise foram: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe.

No modelo foram considerados quatro estados de saúde:

1. PASI 75: pacientes que atingiram uma melhora de 75% a 100% em relação ao seu PASI inicial;



2. PASI 50-75: pacientes que atingiram uma melhora de 50% a 75% em relação ao seu PASI inicial;
3. Falha: pacientes que não atingiram uma melhora de 50% a 75% em relação ao seu PASI inicial, ou pacientes que atingiram uma melhora de 50% a 75% em relação ao seu PASI inicial, mas após 12 semanas não apresentaram melhora de sua resposta para PASI 75 ou pacientes que desenvolveram eventos adversos;
4. Morte: inclui todas os casos de morte, independente da causa.

Os pressupostos da análise foram:

1. Após falha terapêutica com qualquer agente biológico, o paciente não utilizou nenhum outro biológico;
2. Interrupções temporárias de produtos biológicos não foram consideradas neste modelo.
3. Os pacientes que atingiram o PASI75 interromperam a terapia biológica somente se obteve uma resposta clínica pior que 50% de melhora ou desenvolveram reações adversas ou qualquer evento adverso que aumentasse os riscos sobre os benefícios;
4. Pacientes com uma melhora de 50% a 75% em seu escore PASI basal por mais de 12 semanas tiveram seus biológicos interrompidos;
5. Apenas a eficácia clínica dos biológicos foi levada em consideração, independentemente da associação com medicamentos tópicos ou sistêmicos ou tratamento fototerápico.

Os dados de eficácia utilizados foram obtidos na literatura e os custos diretos foram mensurados utilizando o SIGTAP e CMED. Os custos foram avaliados sob a ótica do SUS, incluindo os custos com biológicos, terapia convencional, administração de medicamentos, exames laboratoriais e de imagem, internação, consultas e manejo de eventos adversos.

O adalimumabe foi a tecnologia com melhor relação custo-benefício, pois cada paciente que alcança e mantém o PASI75 por pelo menos três anos custou R\$ 120.981,45, seguido por ustequinumabe (R\$ 126.336,67 / PASI75), etanercepte (R\$ 225.074,71 / PASI75) e infliximabe (R\$ 377.656,28 / PASI75). Os achados sugerem que o adalimumabe é dominante sobre o etanercepte e o infliximabe e mostra uma relação custo-eficácia incremental (RCEI) de R\$ 169.283,28/incremento do PASI75 entre adalimumabe e ustequinumabe. Na análise de sensibilidade, a diminuição do custo de aquisição do ustequinumabe em 16,7% torna essa tecnologia dominante sobre todos os outros medicamentos, enquanto uma redução de 5,3%



corresponde à eficiência (relação custo-efetividade) com o adalimumabe. O custo de aquisição do etanercepte deve diminuir 50% para ter a mesma eficiência também. Não houve cenários em que o infliximabe fosse tão eficiente quanto o adalimumabe.

O segundo estudo encontrado estimou o custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave sob as perspectivas do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) e SUS, representado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, no Brasil. Quatro medicamentos biológicos foram considerados na análise: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe. Os dados de eficácia foram obtidos de uma metanálise publicada, que avaliou a resposta PASI 75 dos medicamentos na semana 24 de tratamento. O custo do tratamento foi obtido considerando o preço de aquisição dos medicamentos, conforme perspectiva analisada. A análise mostrou que, ustequinumabe apresentou o menor custo por resposta (R\$ 47.229), seguido por infliximabe (R\$ 75.145), adalimumabe (R\$ 90.292) e etanercepte (R\$ 130.523). (90)

13.3 Contribuição das empresas fabricantes

- **AbbVie Farmacêutica LTDA: fabricante do adalimumabe (Humira®)**

AbbVie, contribuiu com estudos sobre segurança e resposta sustentada de adalimumabe. Cinco estudos foram apresentados pela indústria, sendo três já incluídos em revisões sistemáticas apresentadas no relatório técnico (Papp 2016; Burmester 2013; Gordon 2012).

- **Novartis: fabricante do secuquinumabe (Cosentyx®)**

O fabricante ofertou ao Ministério da Saúde o valor de compra de R\$1.276,98 para a incorporação de secuquinumabe 300mg na indicação proposta, incluindo impostos. Este valor foi entendido que cada ampola de 150 mg custaria ao MS, R\$ 638,49. A dose recomendada para tratamento da psoríase em placa é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Portanto, o custo no primeiro mês seria de R\$6.384,90 e os 11 meses seguintes teria um custo de R\$14.046,78, totalizando R\$20.431,68 no primeiro ano de tratamento e R\$ 15.323,76, para manutenção nos anos seguintes.



Contribuições de evidências científicas de eficácia e segurança:

O fabricante conduziu uma revisão da literatura nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE e LILACS incluindo estudos publicados até 21/07/2017. Após a realização da busca oito citações foram selecionadas e incluídas na revisão. Três revisões sistemáticas foram incluídas: de Carvalho et al. 2017; Gómez-Garcia et al. 2017 (ambas já citadas no parecer técnico da Conitec); e Rungapiromnan et al. 2017. A revisão sistemática de Rungapiromnan incluiu ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar se há ou não qualquer associação entre terapias biológicas atualmente licenciadas e risco de eventos cardiovasculares maiores (ECVMs) em pacientes adultos com psoríase em placas. Ao todo, 38 ECRs preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão. Nessa metanálise os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa no risco de ECVMs em pacientes com psoríase em placas expostos a terapias biológicas (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe) usados nas doses licenciadas em comparação com placebo. Também não foi encontrada diferença no risco para comparações entre diferentes doses licenciadas de ustequinumabe (45 mg vs. 90 mg) ou secuquinumabe (150 mg vs. 300 mg). No entanto, os autores alertam que esses resultados devem ser interpretados com cautela, dada a curta duração do acompanhamento e as características dos pacientes que participaram dos ECRs. (91)

Cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão do fabricante, destes três estão incluídos em RS recentemente publicada (CLEAR (Blauvelt et al. 2017); JUNCTURE (Lacour et al. 2017) e FEATURE (Gottlieb et al. 2016)): (92) O estudo CLEAR é um ensaio randomizado, duplo-cego que incluiu 675 indivíduos cujo objetivo foi comparar a eficácia e segurança do uso de secuquinumabe com ustequinumabe durante 52 semanas. A obtenção de PASI 100, na semana 52, para secuquinumabe e ustequinumabe foram 44,9% e 36,7%, respectivamente, (P = 0,0333). Os indivíduos que tomaram secuquinumabe relataram maiores reduções na dor relacionada à psoríase, prurido e descamação, e maior melhora em todas as medidas de qualidade de vida avaliadas (DLQI). O JUNCTURE avaliou a eficácia, segurança e aceitação pelo paciente na autoadministração de 300 e 150 mg de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. A aceitabilidade do auto injetor avaliada pelo paciente permaneceu alta até a semana 48.



Outros dois ensaios que avaliaram a qualidade de vida relacionada com a saúde relatada pelo doente, foram incluídos na revisão. O estudo de Strober 2017 avaliou a qualidade de vida de indivíduos com psoríases tratados com secuquimumabe e etanercepte. As taxas de resposta do escore DLQI 0/1 foram significativamente maiores para o secuquimumabe do que para o etanercepte. O tempo mediano para a resposta do escore DLQI 0/1 foi significativamente menor para o secuquimumabe versus o etanercepte (12 vs 24 semanas; $P < 0,01$). A maioria dos indivíduos tratados com secuquimumabe alcançou a resposta do escore DLQI 0/1 na semana 24 e o sustentou até a semana 52. (93) Korman e colaboradores comparou o impacto do secuquimumabe com etanercepte em permitir que os pacientes com psoríase tenham melhorias em relação às atividades diárias (DA) e relações pessoais (RP). As taxas de resposta do DLQI para a escala de atividades diárias foram maiores para o secuquimumabe do que para o placebo e o etanercepte. Na semana 52, as taxas de resposta para a escala de atividades diárias de secuquimumabe foram significativamente maiores do que para placebo e etanercepte (secuquimumabe: 68,1% comparado a 48,0% para o etanercepte ($P < 0,0001$)). (94)

Avaliação Econômica

O fabricante conduziu uma avaliação econômica como contribuição à CP e os parâmetros utilizados estão descritos no quadro abaixo:

QUADRO 5. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo fabricante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo por resposta	
2. Alternativas comparadas	Etanercepte 50 mg; adalimumabe 40 mg; infliximabe 5 mg/kg; ustequimumabe 45 mg e 90.	
3. População em estudo e subgrupos	Ensaios clínicos randomizados de fase 3 de secuquimumabe Idade média de 45 anos; Peso médio corporal de 86,6 kg ($\pm 19,8$); psoríase de tipo placa crônica não controlada por: tratamento tópico e/ou fototerapia e/ou terapia sistêmica anterior; psoríase moderada a grave: escore PASI ≥ 12 ; e IGA (mod 2011) ≥ 3 ; e 10% ou mais da superfície corporal afetada.	
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	PASI < 50; PASI 50-74; PASI 75-89; PASI 90-99 e PASI 100.	Os dados de 4, 8, 12 e 16 semanas não foi incluído no anexo das contribuições.
5. Perspectiva da análise	SUS	
6. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo dos tratamentos ativos, custos de acompanhamento médico, custos de eventos adversos	
7. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Redução de 10% nos custos dos biológicos e uma análise considerando apenas custos com biológicos apenas	



Os dados da fase de extensão do SEC, ETN e TP foram obtidos dos estudos clínicos de fase III do FIXTURE e ERASURE; de ADA e de UST foram obtidos de Gordon et al. (2006) e de Papp et al. (2008), respectivamente. Os dados de UST representam os resultados agrupados de 45mg e de 90mg.

No relatório de contribuição o número de doses considerado na análise para o etanercepte foi de 64, no entanto, de acordo com a bula, adultos com psoríase em placa a dose de etanercepte é de 50 mg uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg). Portanto, considerando um ano de 52 semanas a dose total ao ano seria de 52 doses.

O custo do infliximabe e ustekinumabe para estimativa do custo por dose foi considerado o peso médio corporal de 86,6kg ($\pm 19,8$ kg). Para estimativa do custo de ustekinumabe, a empresa considerou o custo unitário reportado no relatório de recomendação da CONITEC (2018b) sobre a avaliação de incorporação desta tecnologia para o tratamento da artrite psoriásica, apesar da decisão negativa da CONITEC sobre o pleito. No entanto, em acordo com o Relatório de recomendação n° 336, após consulta pública, o valor oferecido pela empresa fabricante do ustekinumabe foi de R\$ 3.700,00 e não R\$ 4.622,32 por dose, conforme utilizado no modelo. No relatório de recomendação da Conitec:

A demandante apresentou nova proposta de preço unitário para a incorporação de ustekinumabe no SUS, de R\$ 3.700,00 (três mil e setecentos reais) por seringa preenchida de ustekinumabe 45 mg, isento de ICMS (conforme Decreto no 8.271, de 26 de junho de 2014, ustekinumabe já consta atualmente no regime especial de utilização do crédito presumido da contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público – PIS/PASEP e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social – COFINS). Pág. 92.

Os resultados apresentados pelo fabricante mostrou o secuquinumabe como a alternativa biológica com melhor relação de custo por resposta PASI ≥ 90 , em comparação com os demais tratamentos biológicos sob a perspectiva do SUS. Os resultados em 16 semanas e em 52 semanas foram de R\$13.386 e de R\$ 31.010 por resposta PASI ≥ 90 , respectivamente. O custo por resposta sustentada de PASI ≥ 90 com secuquinumabe foi de R\$ 16.701.



Devido às inconsistências descritas, uma nova análise foi realizada considerando os dados fornecidos no relatório de contribuição para CP e também pequenas correções de informações, como preço do ustequinumabe. Nesta análise, o secuquinumabe seria o segundo melhor custo por resposta na obtenção do PASI 90, sendo o de melhor custo o adalimumabe; isso se considerarmos apenas os custos dos medicamentos em um ano de tratamento. Esse resultado se manteria se considerarmos as efetividades dos biológicos na metanálise realizada pela empresa.

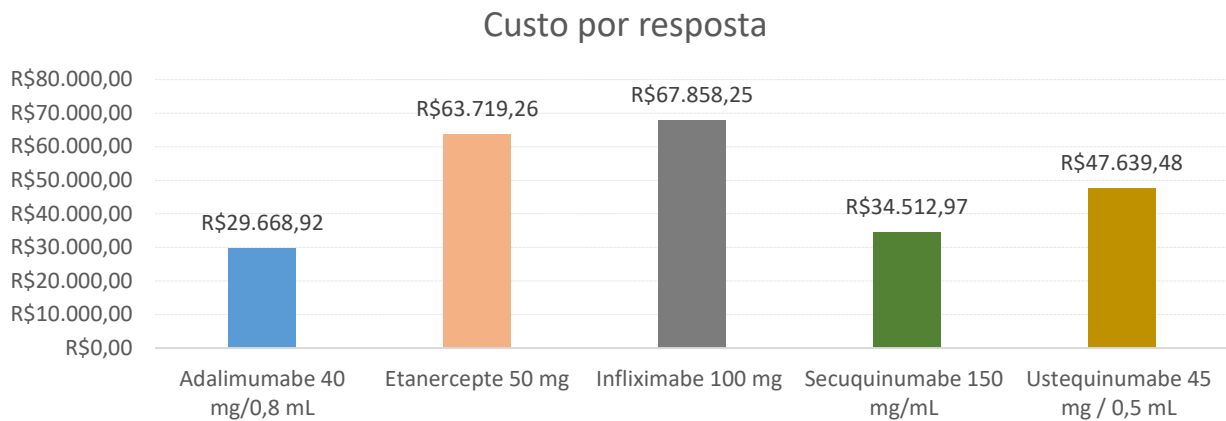


FIGURA 15. ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA DOS BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE NA OBTENÇÃO DO PASI 90 (ADAPTADO PELA CONITEC)

No segundo ano de tratamento apenas o etanercepte seria superior em custo que o secuquinumabe, sendo os de melhor custo por resposta o adalimumabe, seguido de ustequinumabe e infliximabe.

- **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.: fabricante do ustequinumabe (Stelara®)**

Contribuições de evidências científicas de eficácia e segurança:

A indústria fabricante do ustequinumabe, em seu relatório de contribuição, incluiu dados de oito estudos pivotais e de acompanhamentos de longo prazo (5 anos). Estes estudos já haviam sido sistematizados na revisão de Sbidian et al., 2017, incluída no relatório de recomendação da Conitec. O fabricante também refez as buscas utilizando os mesmos algoritmos de busca de literatura apresentado no relatório de recomendação preliminar da CONITEC, utilizado na base de



dados Pubmed, e revelou a disponibilidade de uma metanálise não incluída no relatório original de recomendação.

Bilal et al., 2018 analisou sistematicamente a eficácia e segurança de interleucina (IL) -12 / 23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 em psoríase em placa moderada a grave. Os medicamentos destas classes avaliados pela Conitec foram o secuquinumabe e ustequinumabe, portanto apenas os dados destes dois medicamentos foram considerados. Seis ensaios clínicos randomizados avaliando ustequinumabe foram analisados. A taxa de risco (RR) em comparação com placebo para alcançar o PASI-75 foi de 13,75 (IC 95% 8,49-22,28, $p < 0,00100$) para ustequinumabe 45 mg, e 20,20 (95% IC 13,82-29,54, $p < 0,001$) para 90 mg de ustequinumabe. Para PGA / IGA 0/1, o RR comparado ao placebo foi de 9,81 (IC 95% 5.70 e 16.89, $p < .00001$) para o uso de ustequinumabe 45 mg e 14,55 (IC95% 10,42–20,31, $p < 0,001$) para ustequinumabe 90 mg. Para o PASI-90, o RR comparado ao placebo foi de 25,98 (IC95% 15.91–42.42, $p < .00001$) para a dose de 45 mg e 27,04 (IC 95% 12,65–57,84, $p < 0,001$) para 90 mg. Quatro ensaios clínicos randomizados avaliando o secuquinumabe foram incluídos na análise. O RR de alcançar o PASI-75 comparado ao placebo foi de 15,36 (IC95% 10.76–21.94, $p < .00001$) para o secuquinumabe 150 mg e 17,65 (IC 95% 12,38-25,17, $p < 0,001$) para secuquinumabe 300 mg. Para PGA / IGA 0/1, o RR comparado ao placebo foi 20,91 (IC 95% 12,82–34,13, $p < 0,001$) para dose de 150 mg e 26.13 (95% CI 16.05–42.53, $p < .00001$) para 300 mg. O RR de alcançar o PASI-90 comparado ao placebo foi de 30,78 (IC95% 15,98–59,27, $p < 0,001$) para 150 mg e 41,50 (IC 95% 21,61–79,69, $p < 0,001$) para secuquinumabe 300 mg. Considerando que a dose recomendada de Stelara® é 45 mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas, e alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, nos mesmos intervalos de tempo, o secuquinumabe foi superior na obtenção do PASI 75 e 90 comparado ao ustequinumabe. (95) Outra metanálise sugerida foi a de Nast et al., 2015 já incluída no relatório da Conitec.

Foram incluídos no relatório da indústria estudos de mundo real. Os estudos DERMBIO avaliaram a sobrevida e eficácia dos agentes biológicos para psoríase. Estes estudos demonstraram uma maior sobrevida com o uso de ustequinumabe. Secuquinumabe teve o maior número de PASI 100 nos entrevistados, mas também a menor sobrevida entre todos os biológicos. (96,97)

Os estudos do Registro e Avaliação Longitudinal da Psoríase (PSOLAR) também avaliaram a sobrevida, eficácia e segurança dos biológicos para psoríase. Nestes estudos os resultados mostraram que o ustequinumabe teve maior sobrevida quando comparado infliximabe,



adalimumabe e etanercepte (98) e obteve melhor resposta quando comparado com os mesmos. (99). Quanto à segurança, os riscos de infecções foram menores comparado aos inibidores de TNF. (100, 101) Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos *BIOBADADERM (The Spanish Registry of Adverse Events Associated with Psoriasis Systemic Therapy)*, *ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis)* e *BADBIR (British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register)*. (102,103,104)

Análise Econômica

A Janssen apresentou uma proposta de preço unitário para a incorporação de ustekinumabe de R\$ 3.289,82.

De acordo com a empresa:

- *Período de análise: para a análise com horizonte de tempo de um ano, a análise foi feita considerando um ano-calendário de 48 semanas, baseado na quantidade máxima mensal dispensada para os biológicos, segundo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (35);*

A Conitec considerou um ano calendário de 52 semanas. Existe dados da literatura que descrevem as eficácias dos biológicos com esta duração de tempo.

- *O cenário de custo até a semana em que o pico de resposta é atingido não foi replicado. Tal análise desconsidera não somente a cronicidade da psoríase como também o fato de que, mesmo após a resposta, os pacientes seguem utilizando os medicamentos biológicos. Estas limitações levam a um resultado enviesado que desfavorece medicamentos que atingem o pico de resposta em período de tempo mais longo, mesmo que tenham duração de resposta mais duradoura;*

O tempo até resposta considerado foi conforme as orientações do NICE. Este tempo reflete o período estabelecido em bula ou em recomendações internacionais para a obtenção de uma determinada resposta ou a descontinuação do medicamento em caso de falha. Análises a longo-prazo também foram consideradas nas análises.

De acordo com relatório de recomendação do NICE:

- ✓ O tratamento com secuquinumabe deve ser interrompido em pessoas cuja psoríase não tenha respondido adequadamente às 12 semanas. (NICE, 2015)



- ✓ O tratamento com ustequinumabe deve ser interrompido em pessoas cuja psoríase não tenha respondido adequadamente até 16 semanas após o início do tratamento (NICE, 2017).
- ✓ Adalimumabe deve ser descontinuado em pessoas cuja psoríase não tenha respondido adequadamente às 16 semanas (NICE, 2017).
- ✓ Tratamento com etanercepte deve ser descontinuado em doentes cuja psoríase não tenha respondido adequadamente às 12 semanas (NICE, 2006).
- ✓ Tratamento com infliximabe deve ser continuado para além das 10 semanas apenas em pessoas cuja psoríase tenha demonstrado uma resposta adequada ao tratamento dentro de 10 semanas (NICE, 2008).

- *Por ser uma doença crônica, calculou-se o custo por resposta dos medicamentos biológicos no longo-prazo, até o quinto ano de tratamento, utilizando-se para tal dados de mundo real (17);*
- *Efetuiu-se correção na resposta para ustequinumabe, haja visto que o relatório da CONITEC assume taxa de resposta PASI em 12 semanas de 0,67, referenciando a metanálise de Carvalho et al. (51), no entanto, esta taxa é para a dose de 90 mg. Para a dose de 45 mg, os autores relatam taxa de 0,64;*
- *Além da utilização da metanálise, refez-se o cálculo em comparação ao secuquinumabe com base no acompanhamento de um ano do estudo CLEAR (52);*
- *As análises foram realizadas apenas para os medicamentos que receberam recomendação preliminar favorável e para ustequinumabe.*

As premissas desta análise são apresentadas abaixo:

Medicamentos	Preço unitário (R\$)	Custo 1º ano	PASI 75	Limite inferior do intervalo de confiança	Limite superior do intervalo de confiança
Adalimumabe	508,61	13.223,86	0,62	0,58	0,67
Secuquinumabe	598,09	19.138,88	0,76	0,71	0,81
Ustequinumabe	3.289,82	16.449,10	0,64	0,60	0,69

De acordo com os dados apresentados pelo fabricante o ustequinumabe foi um pouco inferior ao secuquinumabe, considerando o tempo de tratamento de 48 semanas. O resultado apresentado incluiu a avaliação do etanercepte e infliximabe (Figura 16).

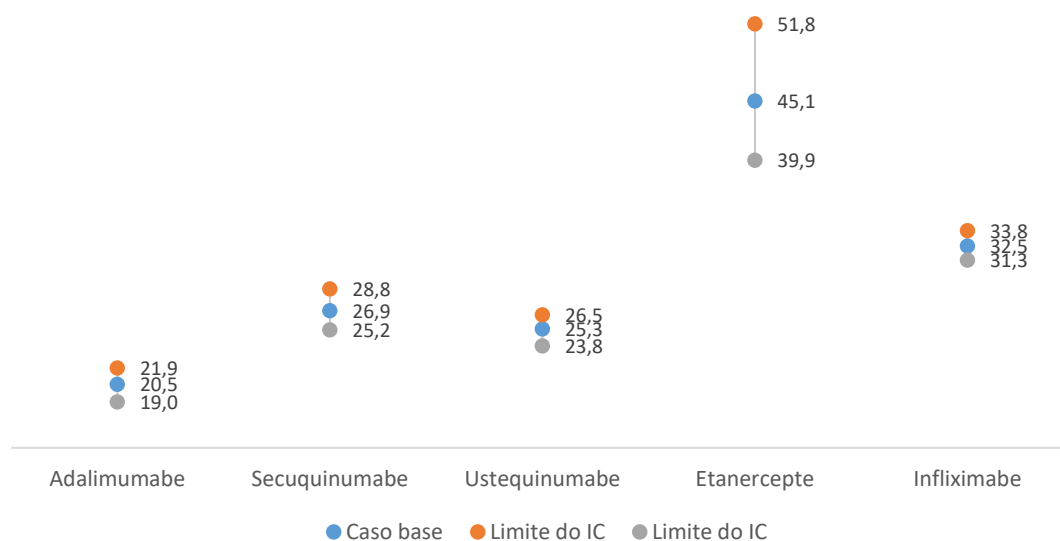


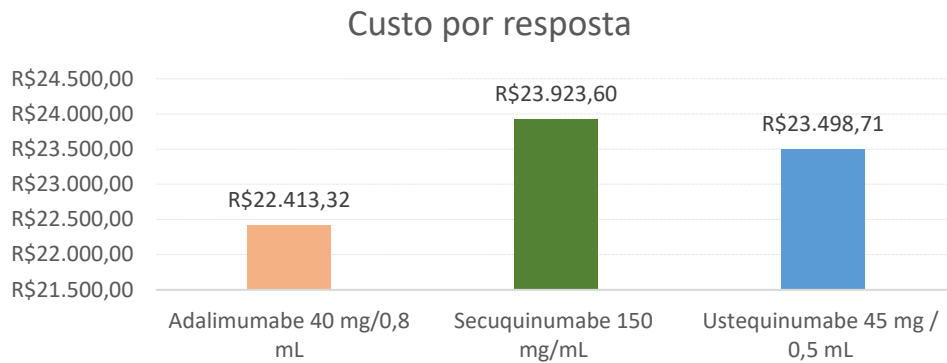
FIGURA 16. ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA DOS BIOLÓGICOS NA OBTENÇÃO DO PASI 75 (JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA)

O fabricante replicou a análise de custo por resposta utilizando os parâmetros de eficácia da metanálise de Nast et al., de mais longo prazo do que a de Carvalho et al. (51). Neste cenário a Conitec utilizou dados de diferença de risco obtidos na análise de Nast 2005. O efeito associado a um tratamento específico também pode ser calculado em termos de diferença de risco absoluta. O cálculo é apenas a diferença entre a proporção de incidência de uma doença / evento no grupo controle e a proporção de incidência do mesmo resultado no grupo tratado. A diferença de risco é a diferença entre os riscos observados (proporções de indivíduos com o resultado de interesse) nos dois grupos e descreve a diferença real no risco observado de eventos entre intervenções experimentais e de controle; para um indivíduo, descreve a diferença estimada na probabilidade de experimentar o evento. Considerando estes dados, os valores de taxa de resposta diferiram do apresentado pela Janssen. No estudo de Nast a diferença de risco para obtenção do PASI 75 para adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe estão descritos abaixo:

Medicamentos	Custo de tratamento no primeiro ano	Taxa de resposta	Limite inferior do intervalo de confiança	Limite superior do intervalo de confiança
Adalimumabe	13.223,86	0,59	0,40	0,86
Secuquinumabe	19.138,88	0,75	0,53	1,00
Ustequinumabe	16.449,10	0,70	0,54	0,91



Considerando os dados acima descritos o ustequinumabe apresentou melhor custo por resposta que o secuquinumabe e foi inferior o adalimumabe.



Foi apresentado também, uma avaliação a longo prazo com horizonte temporal de cinco anos. Para esta análise, foi construído um modelo de transição de estados em Microsoft Excel, com os seguintes estados: início de tratamento, resposta e ausência de resposta. As probabilidades de perda de resposta foram obtidas por meio de análise das curvas de sobrevivência de droga do registro DERMBIO. Segundo os dados apresentados a partir do primeiro ano de tratamento, ustequinumabe passa a ter um menor custo por resposta que secuquinumabe, e menor que adalimumabe a partir do terceiro ano de tratamento.

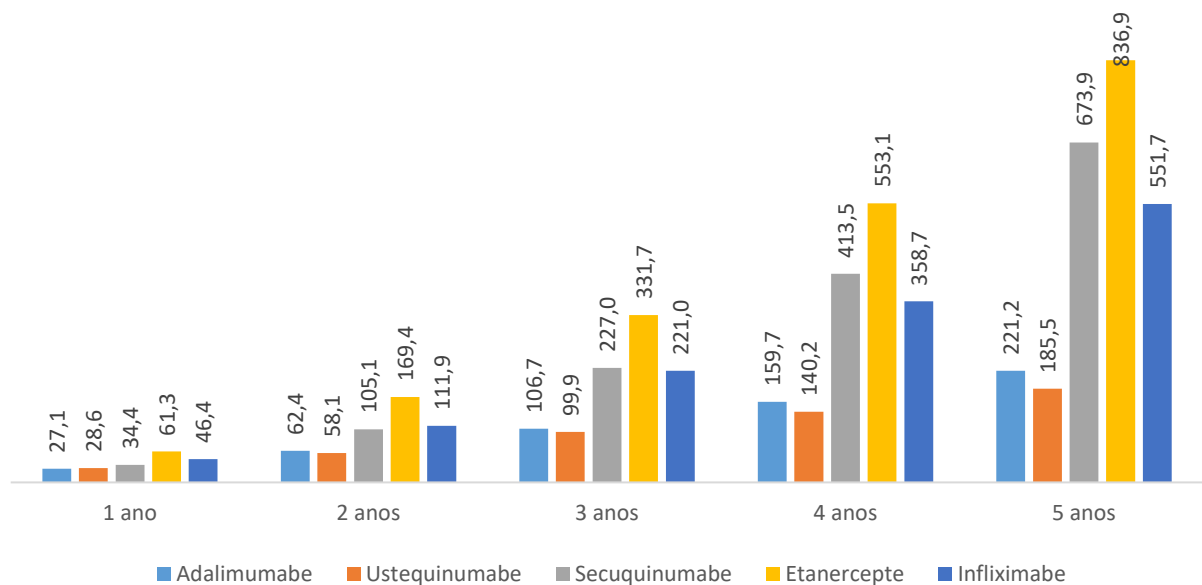


FIGURA 17. ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA A LONGO PRAZO (MILHARES DE REAIS) DOS BIOLÓGICOS NA OBTENÇÃO DO PASI 75 DE (JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA)



Ressalata-se que o ano calendário de 48 semanas adotado pela empresa favorece o ustequinumabe, no entanto, dados de 52 semanas mostram que o secuquinumabe é pouco mais custo-efetivo que o ustequinumabe.

- **Laboratórios Pfizer Ltda.: fabricante do etanercepte**

O fabricante forneceu estudos de longo prazo com etanercepte para tratamento da psoríase. A revisão de Kivelevitch e colaboradores, 2014, não foi inserida aqui, por se tratar de uma revisão não sistemática da literatura. Três estudos incluídos nesta revisão (Krueger et al, 2006; Tying at al, 2007 e Papp et al, 2012) foram sistematizados na revisão de Sbidian (2017). O estudo de Leonardi (2010) avaliou a segurança a longo prazo do etanercepte em um estudo aberto de extensão por até 72 semanas em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Etanercepte foi bem tolerado durante 1056 pacientes-anos de exposição e não foi observada diferença entre as dosagens de 50 mg uma vez por semana e 50 mg duas vezes por semana nas taxas de eventos adversos e infecções. Melhoria na doença foi mantida durante todo o estudo. (106)

Os estudos de segurança apresentados pela empresa que foram incluídos na revisão de Kivelevitch (2014) também foram sistematizados em outras revisões incluídas no relatório da Conitec (de Carvalho et al, 2014 e Sbidian et al, 2017). Estudos de eficácia em monoterapia e flexibilidade da dose apresentados também foram sistematizados em outras revisões. Nas contribuições de sobrevida do etanercepte, o estudo apresentado, de Esposito e colaboradores, 2013, foi incluído em metanálise de sobrevida descrita nas contribuições técnico-científicas deste relatório. As contribuições referente a taxa de infecção com uso de biológicos e o uso de etanercepte no tratamento da psoríase pediátrica foram abordados.

O fabricante também abordou o uso de etanercepte em populações e situações especiais. A evidência apresentada não se tratava de revisão sistematizada da literatura. Sobre o uso de biológicos na gravidez, os dados disponíveis na literatura ainda são conflitantes com a presença de dados limitados de segurança principalmente em grávidas com psoríase moderada a grave. De acordo com a atualização sobre segurança biológica para pacientes com psoríase durante a gravidez de Porter (2017), os agentes anti-TNF-alfa podem ser usados durante a primeira metade da gravidez e o etanercepte também pode ser uma alternativa razoável, porque a sua transferência placentária é menor que o adalimumabe ou infliximabe. (107)



Análise de impacto orçamentário

- **Análise da proposta de IO da Janssen – ustequinumabe**

A empresa considerou em seus cenários de avaliação de incorporação do ustequinumabe um market share, para uso de inibidor de IL após uso de adalimumabe pela probabilidade anual de troca de medicamento baseada no estudo Dermbio (referência) (19%), com variação de difusão de 3% no segundo ano a 44% no quinto ano da análise. Após análise da contribuição da empresa, alguns aspectos foram levantados: 1- a probabilidade de troca de medicamentos utilizadas pela empresa foi diferente da perspectiva adotada pela CONITEC que considerou a falha do medicamento biológico obtida por revisão sistemática publicada para a troca para outro biológico; 2- o market share utilizado pela empresa pode não refletir a realidade, pois todos os pacientes que falharem ao primeiro biológico passariam para uma segunda terapia com um novo biológico e não apenas 3% dessa população; 3- a população anual elegível ao tratamento com biológicos, apesar de ser embasada no relatório da CONITEC, foi abordada de forma errônea.

- **Proposta de IO da Novartis – secuquinumabe**

A empresa apresentou uma proposta de IO considerando a incorporação dos anti-TNFs como primeira linha e inibidores de IL como segunda linha de tratamento. Para o cálculo utilizaram a população e os dados de eficácia adotados no relatório da CONITEC. O IO em cinco anos foi de R\$ 1.006.785.074,39. Foi realizado o ajuste de preço dos medicamentos segundo as propostas recebidas após a consulta pública e o IO estimado em cinco anos foi de R\$ 592.076.402,18.

- **Proposta de IO da Pfizer – etanercepte**

A empresa apresentou uma proposta de IO considerando a incorporação dos anti-TNFs como primeira linha e inibidores de IL como segunda linha de tratamento. Para o cálculo utilizaram a população e os dados de eficácia adotados no relatório da CONITEC. O IO em cinco anos foi de R\$ 462.907.352,37. Foi realizado o ajuste de preço dos medicamentos segundo as propostas recebidas após a consulta pública e o IO estimado em cinco anos foi de R\$ 592.076.402,18, portanto o impacto orçamentário apresentado pela empresa está subestimado.



CONITEC

Após compilar todas as contribuições, a Secretaria Executiva da Conitec realizou análises econômicas complementares cujas premissas e resultados que estão descritos abaixo.

Análise de custo por resposta

Apenas os custos de aquisição dos produtos biológicos e sintéticos foram considerados na análise. Os custos com administração e possíveis tratamentos dos eventos adversos não foram incluídos. Os valores oferecidos pelas indústrias fabricantes foram inseridos. Os custos dos medicamentos estão descritos abaixo:

TABELA 18. CUSTOS DOS BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE

Medicamentos	Preço unitário (R\$)	Custo de tratamento no primeiro ano (R\$)	Custo anual (R\$)
Adalimumabe	508,61	14.241,08	13.223,86
Ustequinumabe	3.289,82	19.738,92	16.449,10
Etanercepte	291,20	15.142,40	15.142,40
Secuquinumabe	638,49	20.335,06	14.354,16
Infliximabe	882,13	28.228,16	21.171,12

A análise ajustada para a não resposta foi replicada com estes novos valores e os resultados mostraram que o adalimumabe foi mais custo-efetivo na obtenção dos PASI 75, 90 e 100. A diferença principal observada em relação aos dados apresentados no relatório de recomendação, foi a melhoria na relação custo por resposta do secuquinumabe e ustequinumabe. Neste cenário o adalimumabe foi mais custo efetivo, seguido de etanercepte, ustequinumabe, secuquinumabe e o de maior custo por resposta o infliximabe (Figura 18).

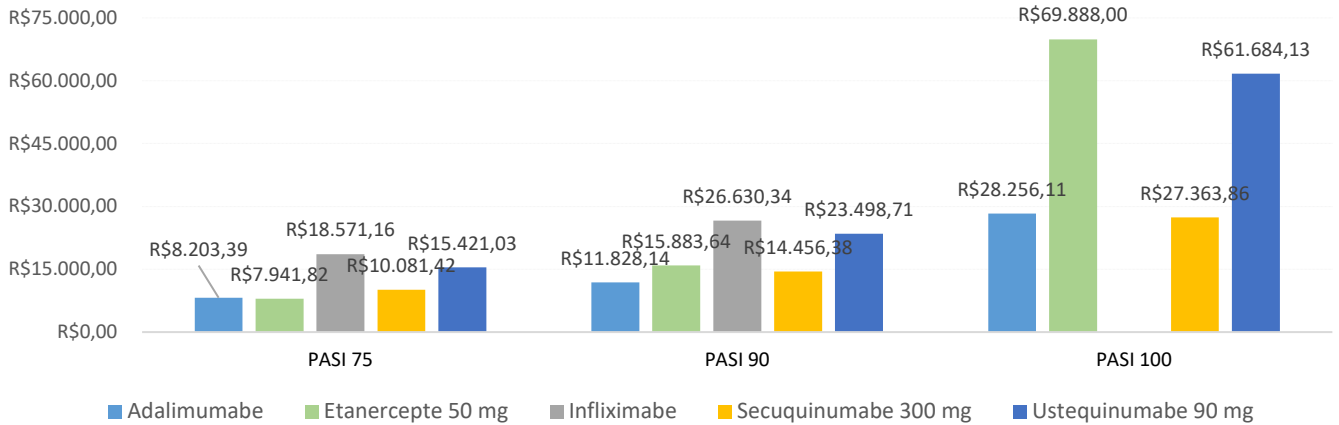


FIGURA 18. CUSTO POR RESPOSTA PASI DOS BIOLÓGICOS

Considerando um cenário sem desconto para falha terapêutica, na obtenção da resposta PASI 75 e PASI 90, de acordo com os dados da revisão de “de Carvalho, 2017”, em um horizonte de 52 semanas (1 ano-calendário) o medicamento mais custo efetivo seria o adalimumabe, seguido de secuquinumabe, ustequinumabe e o menos custo efetivo seria o etanercepte (Figura 19 e 20).

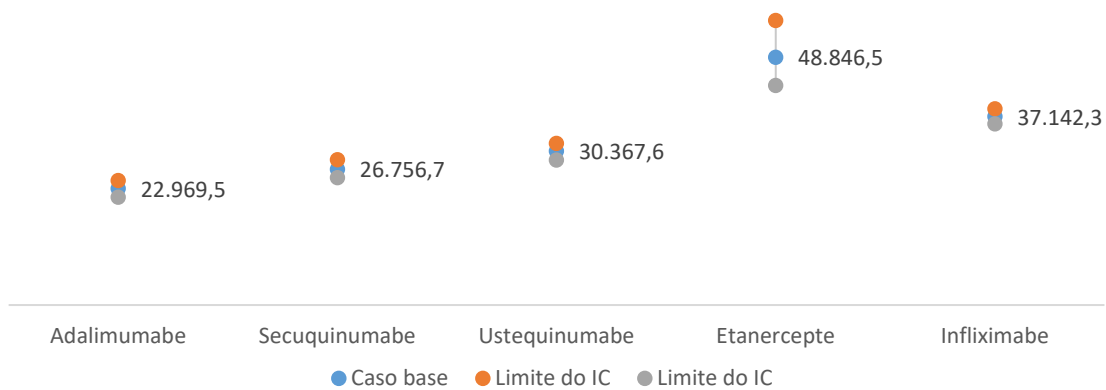


FIGURA 19. CUSTO POR RESPOSTA PASI 75 DOS BIOLÓGICOS

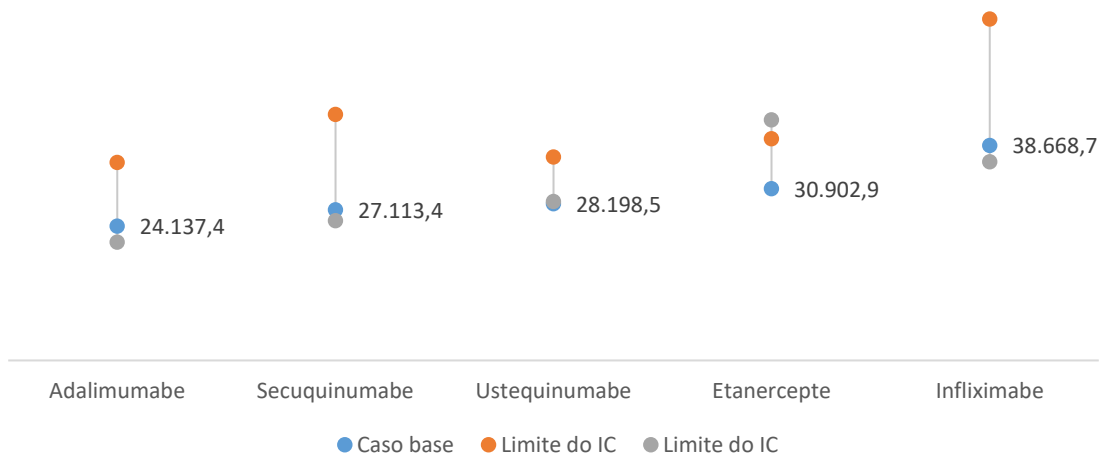


FIGURA 20. CUSTO POR RESPOSTA PASI 90 DOS BIOLÓGICOS

Eficácia a longo prazo (até 24 semanas) dos biológicos obtida através do estudo de Nast, 2015, que avaliou a resposta PASI 75 foram incluídos nesta análise. Os resultados também mostraram um melhor custo por resposta de adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe (Figura 21).

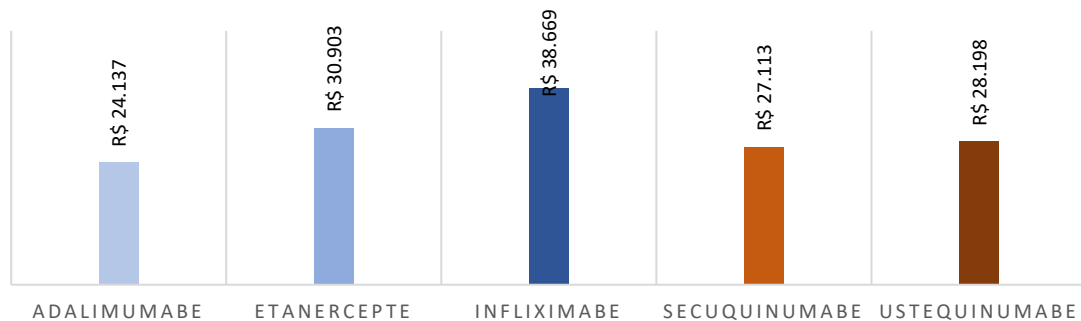
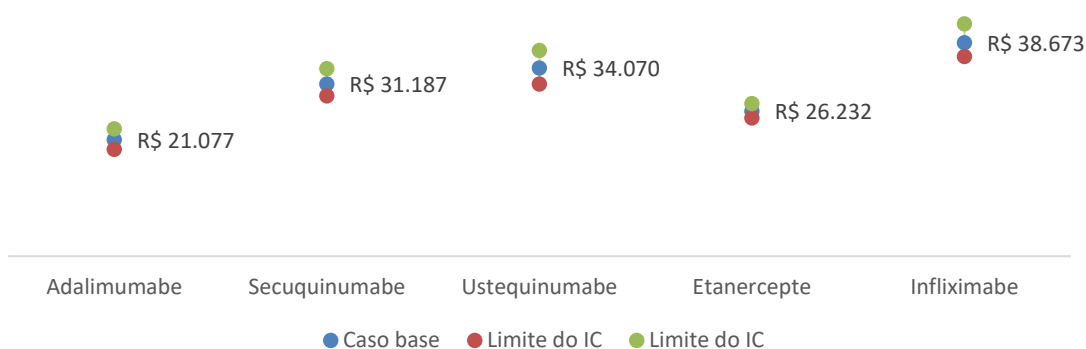


FIGURA 21. EFICÁCIA DOS BIOLÓGICOS NA OBTENÇÃO DO PASI 90

Outra análise de custo/resposta realizada foi com base nos dados de NNT entre tratamentos biológicos para psoríase moderada a grave, obtidos em uma metanálise recentemente publicada (Armstrong 2018). Com base no NNT o medicamento mais custo efetivo é o adalimumabe seguido de secuquinumabe e ustequinumabe (Figura 22).



Análise de impacto orçamentário

Foram realizados novos cenários de análise de impacto orçamentário considerando os preços sugeridos pelas empresas fabricantes na CP e alternativas de linhas de tratamento (Tabela 19).

TABELA 19. CENÁRIOS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Linha de tratamento	Cenário 6	Cenário 7	Cenário 8	Cenário 9
1ª	adalimumabe	adalimumabe	adalimumabe (50%), secuquinumabe (25%) e ustequinumabe (25%)	adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe (20% cada)
2ª	secuquinumabe	secuquinumabe e ustequinumabe	-	-

Para cada cenário foi calculado o impacto orçamentário no horizonte temporal de cinco anos (2019-2023) (Tabela 20).

TABELA 20. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ano	CENÁRIO 6	CENÁRIO 7	CENÁRIO 8	CENÁRIO 9
2019	R\$ 15.656.331,68	R\$ 15.656.331,68	R\$ 18.842.279,98	R\$ 21.478.686,54
2020	R\$ 102.908.545,97	R\$ 102.784.023,15	R\$ 119.882.819,52	R\$ 136.158.354,88
2021	R\$ 116.775.116,07	R\$ 116.658.006,10	R\$ 118.889.252,77	R\$ 138.139.700,31
2022	R\$ 145.135.043,19	R\$ 147.628.126,83	R\$ 150.176.536,01	R\$ 169.446.856,05
2023	R\$ 154.722.040,44	R\$ 157.596.217,95	R\$ 160.057.628,52	R\$ 180.701.567,51
TOTAL	R\$ 535.197.077,34	R\$ 540.322.705,70	R\$ 567.848.516,79	R\$ 645.925.165,29



13.4 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública e novas análises realizadas, sobretudo, em relação às evidências de efetividade, segurança e novos dados de custo-efetividade, o Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

14.DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 70ª reunião do plenário, no dia 30/08/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do infliximabe para psoríase. Deliberaram ainda, por unanimidade, recomendar a incorporação do adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha da psoríase (terapia padrão); secuquimumabe e ustequimumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A incorporação do etanercepte foi recomendada na primeira etapa de tratamento da psoríase após falha de terapia de primeira linha em pacientes pediátricos.

Foi assinado os Registros de Deliberação nº 367/2018, nº 368/2018, nº 369/2018, nº 370/2018 e nº 371/2018.



15. DECISÃO

PORTARIA Nº 50, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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 Incorporar o adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
[http:// conitec. gov. br/](http://conitec.gov.br/).

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



PORTARIA Nº 51, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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 Incorporar o secuquinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http:// conitec. gov. br/](http://conitec.gov.br/).

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



PORTARIA Nº 52, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o etanercepte na primeira etapa de tratamento da psoríase após falha de primeira linha em pacientes pediátricos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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 Incorporar o etanercepte na primeira etapa de tratamento da psoríase após falha de primeira linha em pacientes pediátricos, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http:// conitec. gov. br/](http://conitec.gov.br/).

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



PORTARIA Nº 53, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o
ustequinumabe na segunda etapa de
tratamento após falha da primeira etapa da
segunda linha de tratamento da psoríase, no
âmbito do Sistema Único de Saúde -
SUS.

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 Incorporar o ustequinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http:// conitec. gov. br/](http://conitec.gov.br/).

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



PORTARIA Nº 54, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o infliximabe para o tratamento da psoríase no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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 Não incorporar o infliximabe para o tratamento da psoríase no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



16. REFERÊNCIAS

1. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA EA. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):987–1019.
2. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 Guias de Avaliação e Tratamento. 2012. 172 p.
3. Menegon B, Pereira AG, Camerin AC. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population : a case – control study. 2014;(March 2011):518–25.
4. Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1174–8.
5. Gontijo B. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with. 2014;89(5):735–44.
6. Silva TS. Diagnosis and underdiagnosis of comorbidities in psoriasis patients - need for a multidisciplinary approach *. 2016;91(6).
7. Milman LDM. Comorbidades da psoríase: complicações e benefícios do tratamento imunobiológico * 781. 2016;91(6):781–9.
8. Rota OM, Riuniti O, Raffaele SS. Epidemiology of comorbidities. 2010;23:114–8.
9. Campbell GAM, Takahashi MDF. Educação Médica Continuada / Continuing Medical Education. 2001;76(2):141–67.
10. Pasch MC. Nail Psoriasis : A Review of Treatment Options. *Drugs.* 2016;76(6):675–705.
11. 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 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2011;65(1):137–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.055>
12. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(12):e1–22.
13. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM, Carolina N. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. 1999;401–7.
14. Donida L, Miot B. Psoríase : correlação entre gravidade clínica (PASI) e qualidade de vida (DLQI) em pacientes avaliados antes e depois de. 2013;88(5):762–6.
15. CONITEC; Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da CONITEC: Medicamentos Biológicos para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos. 2012;
16. Puig L, Ferr C. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis : Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. 2016;30:1–18.
17. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis. 2007;143(12):1493–9.
18. Saúde M, Vigilância S De, Girade R, Costa AR. Protocolo Clínico E Diretrizes. 2013;405–42.
19. Wyeth. Bula do medicamento Enbrel[®] PFS. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24364992016&pIdAnexo=3982923. Acesso em 31/08/2017.
20. Janssen-Cilag. Bula do medicamento Remicade[®]. Disponível em: http://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/product/pdf/remica_de_pub_vp.pdf. Acesso em 31/08/2017.
21. Abbvie. Bula do medicamento Humira[®]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1338692015&pIdAnexo=2454789. Acesso em 31/08/2017.



22. Janssen-Cilag. Bula do medicamento Stelara®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15211822016&pIdAnexo=3289373. Acesso em 31/08/2017. 23. Injetável S. +55 11 3598.6651. 1935;
23. Novartis. Bula do medicamento Cosentyx®. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3220.pdf>. Acesso em 31/08/2017.
24. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):859–66.
25. Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *J Dermatolog Treat [Internet]*. 2017;28(6):488–91.
26. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol [Internet]*. 2017;176(4):890–901. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.14964>
27. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):179–88.
28. Xiong H-Z, Gu J-Y, He Z-G, Chen W-J, Zhang X, Wang J-Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med [Internet]*. 2015;8(3):3156–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4443039&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
29. Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):121–30.
30. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):365–74.
31. Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5):341–51.
32. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(SUPPL. 2):2–11.
33. Papp KA, Gulliver W, Lynde CW, Poulin Y, Adam D, Barankin B, et al. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg [Internet]*. 2016;20(5):375–431. Available from: <http://cms.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1203475416655705>
34. C.H. Smith¹, Z.K. Jabbar-Lopez¹, Z.Z. Yiu², T. Bale³, A.D. Burden⁴, L.C. Coates⁵, M. Cruickshank⁶, T. Hadoke⁷, E. MacMahon⁸, R. Murphy⁹, C. Nelson-Piercy¹⁰, C.M. Owen¹¹, R. Parslew¹², E. Peleva¹, E. Pottinger⁶, E.J. Samarasekera⁶, J. Stoddart¹³, C. Strudw LSE and MFMM. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2016;38(1):42–9.
35. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(6):696–707.
36. Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2016; Available from:



- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1221>
37. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015;135(10):2641–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2015.206>
 38. Fleming P, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: A systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(6):1063–70.
 39. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Gatto R, De Rosa M, et al. Biological drugs for the treatment of moderate-to-severe psoriasis by subcutaneous route: Determining statistical equivalence according to evidence-based methods. *Clin Drug Investig*. 2014;34(8):593–8.
 40. Gupta AK, Daigle D, Lyons DCA. Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2014;18(6):371–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014028971/frame.html%5Cnhttp://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600426423%5Cnhttp://dx.doi.org/10.2310/7750.2014.13191%5Cnhttp://linksource.ebsco.com/linkin>
 41. Nakamura M, Lee K, Singh R, Zhu TH, Farahnik B, Abrouk M, et al. Eczema as an adverse effect of anti-TNFalpha therapy in psoriasis and other Th1-mediated diseases: a review. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(3):237–41.
 42. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):261–73.
 43. Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: A meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
 44. Sorenson E, Koo J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2015;26(6):493–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2015.1027167>
 45. Yiu ZZN, Exton LS, Jabbar-Lopez Z, Mohd Mustapa MF, Samarasekera EJ, Burden AD, et al. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(8):1584–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.035>
 46. Burmester G, Remo P, Kenneth BG, J MM, M LAP. Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis Monit*. 2013;13(4):162.
 47. Correr CJ, Rotta I, Teles TDS, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica*. 2013;29:s17–31.
 48. Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: A meta-analysis. *Chinese Med Sci J* [Internet]. 2014;29(3):131–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1001-9294\(14\)60057-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1001-9294(14)60057-2)
 49. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* [Internet]. 2017;17(1):29–51. Available from:
 50. Puig L, L6pez A, Vilarrasa E, Garc6a I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(12):1633–53.
 51. Messori A, Trippoli S, Fadda V, Maratea D, Marinai C. Subcutaneous Biological Treatments



- for Moderate to Severe Psoriasis: Interpreting Safety Data by Network Meta-Analysis. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2015;2(1):23–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607452847%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s40801-014-0006-1%5Cnhttp://linksource.ebsco.com/linking.aspx?sid=EMBASE&issn=21989788&id=doi:10.1007/s40801-014-0006-1&atitle=Subcutaneous+Bi>
52. Garcia-Doval I, Garcia-Doval I, Cohen AD, Feldhamer I, Cohen AD, Feldhamer I, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):299–308.e16.
 53. Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016;12(2):431–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1081322>
 54. BRASIL. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Atualizada em 09/04/2018. Acesso em: 19 abr. 2018.
 55. BRASIL. Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Disponível em: <www.bps.saude.gov.br>. Acesso em: 19 abr. 2018.
 56. BRASIL. Banco Central do Brasil. Atualizada em 19/04/2018. Disponível em: <<http://www.bcb.gov.br>>. Acesso em: 19 abr. 2018.
 57. BRASIL. Portal da Transparência. Ministério da Transparência e Controladoria-Geral da União. Disponível em: <<http://www.portaltransparencia.gov.br>>. Acesso em: 19 abr. 2018.
 58. BRASIL. Extrato de Termo de Execução Descentralizada de Recursos Nº 153/2016, de 29 de dezembro de 2016. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 dez. 2016. Seção 3, p. 131.* Disponível em: <<http://www.imprensanacional.gov.br>>. Acesso em: 25 abr. 2018.
 59. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2. Review.
 60. 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(3):513-26. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x. Epub 2008 Jul 9. Review.
 61. Lee JH, Youn JI, Kim TY, Choi JH, Park CJ, Choe YB, Song HJ, Kim NI, Kim KJ, Lee JH, Yoo HJ. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol*. 2016 Jul 25;16(1):11. doi: 10.1186/s12895-016-0048-z.
 62. Duarte A, Mebrahtu T, Goncalves PS, Harden M, Murphy R, Palmer S, Woolacott N, Rodgers M, Rothery C. Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Nov;21(64):1-244. doi: 10.3310/hta21640. Review.
 63. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1872-85. doi: 10.1093/rheumatology/keu172.
 64. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb;20(2):161-168. doi: 10.1111/1756-



- 185X.12970. Epub 2017 Feb 3. Review. PubMed PMID: 28160418.
65. Guinard E, Bulai Livideanu C, Barthélémy H, Viguier M, Reguai Z, Richard MA, Jullien D, Beneton N, Bara C, Vabres P, Grandvuillemin A, Marguery MC, Amelot F, Konstantinou MP, Bagheri H, Paul C; French Psoriasis Research Group. Active in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1336-41. doi: 10.1111/jdv.13633.tuberculosis.
 66. YONEKURA, Claudia Leiko et al . Incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide em uso de bloqueadores do TNF no Brasil: dados do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas BiobadaBrasil. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo , v. 57, supl. 2, p. s477-s483, 2017 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000800007&lng=en&nrm=iso>. access on 13 Sept. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.005>.
 67. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3133-40.
 68. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, Solomon DH. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008 Aug;156(2):336-41. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.025. Epub 2008 Jun 17.
 69. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, Burgess M, Xie A, Braun MM. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov;46(11):1688-93. Epub 2007 Oct 15.
 70. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, Hsu S, Weinberg JM. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):168-77. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.020. Epub 2013 Nov 1. Review.
 71. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844-54.
 72. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, et al. Demyelinating disorders secondary to TNF inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. *J. Dermatolog. Treat*. 2016;27:406-413.
 73. Sorenson E, Koo J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. *J. Dermatolog. Treat*. 2015;26:493-501.
 74. Badat Y, Meissner WG, Laharie D. Demyelination in a patient receiving ustekinumab for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep;8(9):1138-9. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.004. Epub 2014 Feb 23. PubMed PMID: 24572561.
 75. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):796-804. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70173-X.
 76. Antonazzo IC, Raschi E, Forcesi E, Riise T, Bjornevik K, Baldin E, De Ponti F, Poluzzi E. Multiple sclerosis as an adverse drug reaction: clues from the FDA Adverse Event Reporting System. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jul 30. doi: 10.1080/14740338.2018.1506763.
 77. Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak E, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study



- and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):88-97.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.037.
78. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 28;22(28):6444-55. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6444. Review.
 79. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, Huang RY, Chen KL, Tsai YC, Lai PJ, Wang TS, Tsai TF. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jun 8. doi: 10.2340/00015555-2989.
 80. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholff W, You Y, Leonardi CL. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
 81. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, Lunt M, Walton S, Murphy R, Reynolds NJ, Ormerod AD, Griffiths CEM, Warren RB; BADBIR Study Group. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Mar;138(3):534-541. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005.
 82. Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, Nobeyama Y, Asahina A, Nakagawa H. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. *J Dermatol*. 2017 Sep;44(9):1015-1019. doi: 10.1111/1346-8138.13860.
 83. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018 Aug;29(5):460-466. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393. Epub 2017 Nov 10. PubMed PMID: 29076754
 84. Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, Coste J, Rudant J. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16,545 biologic-naïve patients from the French national health insurance database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*. 2018 May 23. doi: 10.1111/bjd.16809.
 85. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102.
 86. van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Lucker GPH, Horvath B, Njoo MD, Bovenschen HJ, Ossenkuppele PM, De Bruin-Weller MS, de Groot M, Mommers R, Prevoo RLMA, van de Kerkhof PCM, Spuls PI, Kievit W, de Jong EMGJ. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11;98(7):648-654. doi: 10.2340/00015555-2900.
 87. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Castele NV, Zarrinpar A, Prokop LJ, Grunvald EL, Curtis JR, Sandborn WJ. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29771924; PubMed Central PMCID: PMC5957395.
 88. Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, Di T, Hu J, Li B, Li P, Huang F. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918762205. doi: 10.1177/1744806918762205. Epub 2018 Feb 15.
 89. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2014 Dec;5:65-72. doi: 10.1016/j.vhri.2014.09.002.



90. Scaccabarozzi, L., Del Rey, C., Kim, H., Murta Amaral, L., Arinelli Fernandes, R., Asano, E., & Genov, I. (2016). Análise de custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave sob as perspectivas dos sistemas de saúde público e privado, no Brasil. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 8(2).
91. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):890-901. doi: 10.1111/bjd.14964. Epub 2017 Mar 14. Review.
92. Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, Di T, Hu J, Li B, Li P, Huang F. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918762205. doi: 10.1177/1744806918762205.
93. Strober B, Gottlieb AB, Sherif B, Mollon P, Gilloteau I, McLeod L, Fox T, Mordin M, Gnanasakthy A, Papavassilis C, Lebwohl MG. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):655-661. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.043.
94. Korman NJ, Sofen H, Fretzin S, Rich P, Zhao Y, Herrera V, Nyirady J, Williams N, Mordin M, Tying S. Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2017 Aug;28(5):384-389. doi: 10.1080/09546634.2016.1255306.
95. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz I Bin, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;[Epub ahead of print].
96. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102.
97. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):244-52. doi: 10.1111/bjd.13343. Epub 2014 Nov 30.
98. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30(7):1148-58. doi: 10.1111/jdv.13611. Epub 2016 Mar 30.
99. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Langholff W, You Y, Galindo C, Lee S, Lebwohl MG. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):851-61.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.017.
100. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):851-861.e4.
101. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J drugs dermatology*. 2015;14(7):706-14.



102. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(11):1942–50
103. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):313–21
104. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1066–72.
105. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632–40.
106. 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):928–937.
107. Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Feb 4;3(1):21-25. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.12.003. eCollection 2017 Mar.



17. ANEXO 1 – TABELAS COM DETALHAMENTO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

1. Estudos de avaliação de eficácia

Comparação com placebo

Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
1. Carvalho AVE <i>et al</i> , 2016 Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of randomized Clinical Trials (49)	Revisão Sistemática e Meta-análise - Período da busca: até 21 de julho de 2016 - Bases consultadas: EMBASE, PUBMED, LILACS, Web of Science and ClinicalTrials.org - Critérios de elegibilidade: ECR, duplo cegos, controlados por placebo que avaliaram a eficácia de imunobiológicos ou inibidores de pequenas moléculas	- Número de estudos incluídos: 38 - Número de participantes: 22.884	- Pacientes com psoríase moderada a grave. Tempo de duração da doença em média de 11,5 a 21,5 anos.	- Intervenções: Ixekizumab: 160 mg semana 0 e 80 mg a cada 2 semanas; Brodalumabe: 210 mg (semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8 e 10) Infliximabe 5 mg / kg (semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas) Secuquinumabe 300 mg ou 150 mg (semanas 0, 1, 2, 3 e 4, depois semanas 8 e 12) - Controle: placebo	- Desfechos Primários: Redução do PASI em 75%. - Desfechos secundários: PASI 90%; PASI 100%.	Ao considerar PASI 75% como desfecho primário, ixekizumabe (160 mg semana 0 e 80 mg a cada 2 semanas) foi o fármaco que alcançou maior DR (0,84, IC95% 0,81–0,88); p<0,00001; i ² =64%, seguido por brodalumabe na dose de 210mg (semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8, e 10) [DR 0,79, IC 95% 0,76–0,82); p<0,00001; i ² =0%. Infliximabe 5 mg/kg (DR 0,76, IC95% 0,73–0,79); p<0,00001; i ² =0% e secuquinumabe 300 mg (DR 0,76, IC 95% 0,71–0,81); p<0,00001; i ² =46%, usados para comparação. O NNT estimado para este desfecho para ixekizumabe, brodalumabe 210 mg, infliximabe e secuquinumabe foi 1,19, 1,26, 1,31e 1,31, respectivamente.
Limitações: alta heterogeneidade entre os estudos; o momento de avaliação dos desfechos também pode ser uma limitação na interpretação dos resultados; estudos usaram um curto prazo para avaliar desfechos primários, então a eficácia a longo prazo não pode ser determinada; medicamentos não puderam ser classificados pela metodologia empregada em uma meta-análise.						

Comparações diretas ou indiretas entre biológicos



Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
<p>2. Reich K <i>et al.</i>, 2011</p> <p>Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials (27)</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: 01/01/1995 a 31/10/2008</p> <p>- Bases consultadas: Medline; Embase e Cochrane</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR controlados utilizando biológicos no tratamento da psoríase</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 20</p> <p>- Número de participantes: não relatado</p>	<p>- Descrição da população: A maior parte dos pacientes fez uso prévio de tratamento convencional não biológico com falha terapêutica (sistêmico ou fototerapia)</p> <p>Tempo médio de doença de 18-22 anos</p> <p>Porcentagem de homens variou de 58 a 70%</p> <p>PASI > 12</p> <p>BSA > 10%</p> <p>Idade média variou de 42-47 anos</p>	<p>- Intervenção: Infliximabe Ustequinumabe 90 mg Ustequinumabe 45 mg Adalimumabe Etanercepte 50 mg Etanercepte 25 mg Efalizumabe</p> <p>- Tempo de uso: 12 semanas</p>	<p>- Eficácia: PASI 50, 75 e 90</p>	<p>Os dados foram disponibilizados em uma tabela com o risco relativo versus placebo de atingir PASI 50, 75 e 90 na semana 12 para os diferentes fármacos.</p> <p>Placebo (RR 1.0 ICr não estabelecido, em PASI 50, 75 e 90);</p> <p>Efalizumab (RR 4,0 ICr 3,5-4.5; RR 7,4 ICr 6,1-9,0; RR 15,9 ICr 11,9-21,0 nos respectivos PASI);</p> <p>Etanercepte 25 mg (RR 5,0 ICr 4,4-5,7; RR 10,8 ICr 8,6-13,1; RR 28,4 ICr 19,9-37,7);</p> <p>Etanercepte 50 mg (RR 6,0 ICr 5,4-6,6; RR 14,9 ICr 12,7-17,5; RR 47,8 ICr 37,2-60,0);</p> <p>Adalimumabe (RR 6,4 ICr 5,7-7,1; RR 16,8 ICr 13,9-20,1; RR 58,6 ICr 43,1-78,6);</p> <p>Ustequinumabe 90 mg (RR 6,9 ICr 6,2-7,6; RR 19,7 ICr 16,7-23,1; RR 78,2 ICr 60,6-101,1);</p> <p>Ustequinumabe 45 mg (RR 7,1 ICr 6,5-7,8; RR 21,4 ICr 18,4-24,7; RR 91,9 ICr 72,7-114,6);</p> <p>Infliximabe (RR 7,3 ICr 6,6-8,1; RR 23,0 ICr 19,6-26,7; RR 107,4 ICr 82,8-135,4).</p> <p>Em seguida, com base na comparação indireta e dada uma resposta placebo PASI 50 de 13% foi feito um cálculo estimando a probabilidade de resposta de cada droga e elaborado um ranking de efetividade no qual o infliximabe apresentou a maior probabilidade de resposta nos níveis de PASI 50 (93%), 75 (80%) e 90 (54%), seguido do Ustequinumabe 90 mg com 90%, 74% e 46%, respectivamente, e depois Ustequinumabe 45 mg, adalimumabe, etanercepte 50mg, efalizumabe e placebo. Existe uma probabilidade de 93% de que infliximabe é o tratamento mais efetivo, seguido por ustequinumabe 90mg com 81% de probabilidade e ustequinumabe 45mg com 79% de probabilidade, sendo o terceiro tratamento mais efetivo. Existe uma alta probabilidade estimada, que</p>



						se aproxima de 100%, que o tratamento com biológicos é mais efetivo que o placebo.
Limitações: heterogeneidade entre os estudos; análise dos efeitos do tratamento é limitada pelo resultado respondido no PASI como desfecho primário nos estudos; os efeitos à curto prazo podem não ser representativos dos de longo prazo.						
<p>3.Galvan-Banqueri M et al., 2012</p> <p>Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison (29)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Revisão sistemática - Período de busca: estudos publicados nos últimos 10 anos - Pesquisa bibliográfica sistemática foi realizada para ensaios clínicos de agentes biológicos na psoríase. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, controlados (placebo) usando análise de intenção de tratar dos Valor delta atribuído para equivalência terapêutica como diferença na eficácia de 25% entre as 	<ul style="list-style-type: none"> - Número de estudos incluídos: 14 (4 para ustequinumabe, 3 para adalimumabe, 3 para infliximabe e 4 para etanercepte) - Número de participantes: 3.483 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com 18 anos ou mais - Diagnóstico de psoríase em placas moderada a grave por pelo menos 6 meses, candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica - Envolvimento da superfície corporal de pelo menos 10% e PASI > 10. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso dos imunobiológicos ustequinumabe, adalimumabe, infliximabe e etanercepte (tempo de uso varia de acordo com os estudos incluídos) 	<ul style="list-style-type: none"> - PASI 75 	<p>Ustequinumabe, adalimumabe e infliximabe foram estatisticamente superiores ao etanercepte com uma diferença de risco absoluta para PASI 75 de 12% (IC 95% = 5,9-18%), 11% (IC 95% = 5,3 -16,7%) e 24% (29,7-18,3%), respectivamente. No entanto, em todas as situações, o intervalo de confiança de 95% não atinge relevância clínica, pois nenhum delta excede o valor previamente estabelecido (25%).</p> <p>Ustequinumabe, adalimumabe, infliximabe e etanercepte podem ser considerados equivalentes clínicos para o tratamento da psoríase.</p>



	diferentes opções de tratamento.					
Limitações: alta heterogeneidade dos estudos						



<p>4. Messori A <i>et al.</i>, 2014</p> <p>Biological drugs for the treatment of moderate-to-severe psoriasis by subcutaneous route: determining statistical equivalence according to evidence-based methods.</p> <p>(39)</p>	<p>- Combinação de meta-análises e teste de equivalência</p> <p>- Objetivo: PASI 75 nas semanas 16-52</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 16</p> <p>- Número de participantes: 8.257</p>	<p>- Pacientes com psoríase moderada a grave</p>	<p>- Etanercepte (25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana), doses altas de etanercepte (50 mg duas vezes por semana), adalimumabe (em doses aprovadas); Ustequinumabe (45 mg a 0 e 4 semanas seguido de administrações adicionais a cada 12 semanas), doses elevadas de ustequinumabe (90 mg de acordo com a mesma programação de dosagem).</p>	<p>- PASI 75 nas semanas 16-52</p> <p>- A margem de equivalência [$\pm 18\%$ como diferença de risco (DR)] foi derivada da informação de poder estatístico dos ensaios originais; Uma margem mais conservadora a $\pm 10\%$ também foi testada</p>	<p>Foram feitas dez comparações indiretas e os valores respectivos de diferença de risco foram estimados. Os intervalos de confiança de 95% para RDs permaneceram dentro das margens de ± 18 e $\pm 10\%$ em seis e dois casos, respectivamente. Uma margem pós-hoc de cerca de $\pm 25\%$ foi utilizada em todos os casos. Todas as análises assumiram $p = 2,5\%$.</p> <p>Os cinco tratamentos biológicos podem ser equivalentes, mas os resultados são fortemente influenciados pelas margens adotadas.</p> <p>De acordo com as margens de $\pm 18\%$, a maioria das comparações (6/10) demonstraram equivalência; uma comparação levou a um resultado borderline, enquanto três comparações claramente excederam margem $\pm 18\%$ (alta dose de etanercepte VS. Etanercepte: DR = 17 %, 95 % IC 12–22; alta dose de ustequinumabe vs. alta dose etanercepte: DR = 17 %, 95 % IC 10–24; alta dose de ustequinumabe vs. etanercepte: DR = 17 %, 95 % IC 9,7–24,2).</p> <p>De acordo com as margens de $\pm 10\%$, apenas 2 comparações demonstraram equivalência (adalimumabe vs. ustequinumabe 45 mg e ustequinumabe 90 mg vs. ustequinumabe 45 mg). Finalmente, todas as 10 comparações satisfizeram uma margem de post hoc de $\pm 24,2\%$.</p>
---	---	--	--	---	--	---



Limitações: tempo de análise de PASI 75 não foi homogêneo entre os estudos; além disso, enquanto ustequinumabe é usado com dose ajustada para peso corporal, essa opção terapêutica não foi avaliada na análise; não foram usadas outras medidas para análise da eficácia clínica no tratamento da psoríase, apenas PASI 75.

<p>5. Fleming <i>et al.</i>, 2014</p> <p>Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review (38)</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR duplo-cego</p> <p>- Período da busca: sem limites de data</p> <p>- Bases consultada: PUBMED, EMBASE e Cochrane; dados das reuniões anuais da American Academy of Dermatology e da European Academy of Dermatology and Venereology de 2010 a 2012</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR de biológicos em pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de psoríase e que utilizavam uma avaliação padronizada de depressão</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 3</p> <p>- Número de participantes: 1.946</p>	<p>- Pacientes em uso de biológicos para tratamento de psoríase moderada a grave. Os valores de PASI inicial não foram descritos de uniformemente</p> <p>As médias de idade variaram de 43,4 a 47 anos</p> <p>A maioria era de homens variando de 65 a 70%</p>	<p>- Intervenção: Adalimumabe: 80 mg indução; 40 mg a cada duas semanas Etanercepte: 50 mg a duas vezes por semana Ustequinumabe: 45 ou 90 mg nas semanas 0, 4 e a cada 12 semanas</p> <p>- Controle: placebo</p> <p>- Tempo de uso: 12-24 semanas</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado</p>	<p>- Eficácia: melhora em escalas padronizadas de avaliação da depressão:</p> <p>- BDI(Beck Depression Inventory);</p> <p>- HADS (Hospital and Anxiety Depression Rating Scale)</p> <p>- Ham-D (Hamilton Rating Scale for Depression)</p> <p>- ZDS (Zung Self-Rating Depression Scale)</p>	<p>Os 3 ECRs demonstraram reduções significativas nas taxas de depressão em pacientes tratados com inibidores de TNF e de IL12/23 com seguimento de 12-24 semanas.</p> <p>Os grupos tratados com ustequinumabe e adalimumabe demonstraram reduções significativas nos escores de sintomas de depressão em comparação com a linha de base sem redução significativa nos grupos placebo. No estudo que comparou ustequinumabe com placebo, houve redução significativa na proporção de pessoas que se encaixavam no critério Hospital and Anxiety Depression para depressão no grupo intervenção depois de 12 semanas (P < 0.001). No estudo que comparava etanercept com placebo, etanercept foi associado com melhora significativa nas escalas de depressão BDI e Hamilton em 12 semanas.</p> <p>HADS 24 semanas Ustequinumabe 45mg: redução da HADS de 1,7 (DP 3,1) vs. linha de base (p<0,001) Ustequinumabe 90mg: redução da HADS de 2,1 (DP 3,4) vs. linha de base (p<0,001) Placebo: aumento da HADS de 0,21 (DP 2,8) vc linha de base (sem significância)</p> <p>ZDS 12 semanas Adalimumabe: redução da ZDS de 6,7 (95% IC: 10,1-3,1) vs. linha de base Placebo: redução da ZDS de 1,5 (95% IC: 4,0 - +1,0) vs. linha de base</p> <p>BDI 12 semanas Redução de 1.8 (95% CI: 0.6, 2.9) para etanercepte vs. placebo</p> <p>Ham-D 12 semanas Redução de 1.2 (95% CI: 0.4, 1.9) para etanercepte vs. placebo</p>
--	---	---	--	--	---	---



<p>Limitações: Nenhum dos estudos utilizou os critérios do DSM para diagnóstico de depressão maior; as escalas e os dados dos ECRs individuais não puderam ser combinadas; as escalas para avaliar depressão são úteis em medir a gravidade dos sintomas depressivos nos pacientes, porém não podem substituir uma entrevista psiquiátrica como ferramenta diagnóstica; além disso, as escalas utilizadas para avaliar depressão nos estudos, tinham diversas falhas que podem afetar sua validade em detectar depressão; uso concomitante de antidepressivos durante as intervenções não foi corretamente reportado nos estudos.</p>						
<p>6. Lluís Puig <i>et al.</i>, 2014</p> <p>Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points (50)</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: 01/01/2001 a 01/05/2012</p> <p>- Bases consultadas: Medline, EMBASE e Cochrane</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR controlados por placebo com pacientes adultos com psoríase moderada a grave, com desfecho de PASI75 nas semanas 10, 12 e 16</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 16</p> <p>- Número de participantes: 6.905</p>	<p>- Descrição da população não discriminado</p>	<p>- Intervenção: Adalimumabe 40mg; Infliximabe 5mg/kg; Etanercepte 50mg 2x por semana ou 25mg 2x por semana; Ustequinumabe: 45 (<100kg) ou 90 mg (>100kg);</p> <p>- Controle: placebo;</p> <p>- Tempo de uso: de 10 a 28 semanas.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado</p>	<p>- Primários: PASI 75; PASI 50 e PASI 90 semanas 10, 12 ou 16 para infliximabe, etanercept/ ustequinumabe e adalimumabe respectivamente;</p> <p>- Secundários: PASI 75 ao fim do período de indução nas semanas 24 e 28.</p>	<p>Semana 10 Infliximabe tem maior probabilidade de resposta em relação ao placebo para todas as medidas de eficácia baseadas em PASI (PASI 50, PASI 75 e PASI 90). Segundo PASI 75, a medida de eficácia relevante no ponto final em ECR, Infliximabe (semana 10) teve a maior probabilidade de alcançar resposta PASI 75 (DR 75,7%, IC 95% 72,1% -79,3%), seguido de ustequinumabe 45 mg (na semana 12) (DR 70,1%, 65,8% -74,3%) e ustequinumabe 90 mg (na semana 12) (DR 66.5 %, 60,2% -72,9%), adalimumabe (na semana 16) (DR 63,0%, 59,3% -66,7%), etanercepte 50 mg 2x por semana (na semana 12) (DR 43,5%, 40,0% -47,1%) , etanercepte 25 mg 2xpor semana ou 50 mg por semana (na semana 12) (DR 31,0%, 26,6% -35,4%)</p> <p>No final da fase de indução (semana 24) Ustequinumabe (45 mg) teve a maior probabilidade de alcançar a resposta PASI 75 (DR 75,5%, IC 95% 71,5-79,4%), seguido do ustequinumabe (90 mg) (DR 75.0%, 69.3%–80.7%), infliximabe (DR 69.2%; 64.1%–74.4%), adalimumabe (DR 63.3%, 59.4%–67.1%) e etanercepte 50mg 2x/semana (DR 55.3%, 50.6%–60.1%); 50 mg 2x/semana (DR 51.0%, 43.6%–58.4%) e etanercept 25 mg 2x/semana ou 50 mg semanalmente (DR 48.8%, 37.7%–59.9%) .</p> <p>No momento recomendado para a avaliação de falhas primárias de acordo com os sumários das características do produto (na semana 28) Ustequinumabe 45 mg tem a maior probabilidade de alcançar a resposta PASI 50 [DR 80,7%, IC 95% 77,2-84,2%], seguido do ustequinumabe (90 mg), infliximabe, adalimumabe e etanercepte.</p>



Limitações: Eficácia comparativa foi estimada apenas no momento no qual o desfecho primário foi medido nos ECRs ou no final da fase de indução e não no momento em que deve ser tomada uma decisão sobre a retirada do biológico de acordo com SmPCs, dependendo se o limite de eficácia é atingido. Além disso, as doses nos estudos de ustequinumabe não corresponderam em todos os pacientes às recomendações de doses com base no peso, e portanto, as taxas de reposta devem ser analisadas em grupos de acordo com o peso basal (≤ 100 kg ou > 100 kg).

Comparação com terapia padrão (direta ou indireta)

Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
7. Gupta AK <i>et al.</i> 2014 Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada (40)	Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR - Período da busca: trabalhos publicados até 15/10/2015 - Bases consultadas: PubMed e clinicaltrials.gov - Critérios de elegibilidade: ECR com tratamentos para psoríase moderada a grave	- Número de estudos incluídos: 21 - Número de participantes: variaram de 32 a 814	- Descrição da população: Média de idade variou de 39,2 a 47,0 Gênero não descrito PASI inicial mínimo de 10	- Intervenção: Infliximabe Ustequinumabe Adalimumabe Etanercepte Alefacepte Metotrexato - Controle: - Tempo de uso: variou de 10 a 16 semanas - Tempo de seguimento pós tratamento: não descrito	- Eficácia: PASI 75	Infliximabe teve chances significativamente maiores de alcançar o PASI 75 em relação a todos os tratamentos. A redução de 75% no PASI foi significativamente maior para ustequinumab em comparação com: etanercepte (OR 1,94; 95% IC 1,31-3,01) alefacepte (OR 14,01; 95% IC 7,34-27,84) metotrexato (OR 10,92; 95% IC 5,68-21,46) placebo (OR 41,93; 95% IC 29,16-59,69) A redução de 75% no PASI foi significativamente maior para adalimumabe em comparação com: alefacepte (OR 9,89; 95% IC 4,98-19,49) metotrexato (OR 7,63; 95% IC 4,12-14,14) placebo (OR 29,22; 95% IC 18,78-46,71) Todos os tratamentos demonstraram maiores chances de atingir PASI75 em comparação com o placebo. As demais comparações sem significância estatística são mostradas em uma tabela. Os outros tratamentos orais convencionais (ciclosporina e acitretina) não foram incluídos, pois não existiam estudos com estas drogas que preenchessem os critérios de inclusão da meta-análise. O ranking a seguir foi produzido com base nas probabilidades relativas de alcançar PASI 75 entre tratamentos: infliximabe>ustequinumabe ≈adalimumabe≈ etanercepte>alefacepte ≈metotrexate> placebo



Limitações: heterogeneidade nos critérios de seleção entre os estudos.

2. Avaliação de segurança

Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
<p>8. Burmeste G R <i>et al.</i>, 2013</p> <p>Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, (46)</p>	<p>- Análise de ensaios clínicos randomizados controlados, abertos e estudos de longo prazo realizados na Europa, América do Norte, América do Sul, Ásia, Austrália, Nova Zelândia e África do Sul</p> <p>- Período da busca: até 6 de novembro de 2010.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 71 (13 sobre psoríase).</p> <p>- Número de participantes: 23.458 (3.010 com psoríase).</p>	<p>- Idade média: 44,7 anos.</p> <p>- Duração média da doença: 19,3 anos.</p> <p>- Mulheres: 33,2%.</p>	<p>- Uso de adalimumabe para psoríase e outras doenças imunomediadas*</p> <p>- Tempo de seguimento: aproximadamente 12 anos</p>	<p>- Eventos adversos graves.</p> <p>Obs: As avaliações de segurança incluíram todos os eventos adversos ocorridos após a primeira dose de adalimumabe até 70 dias (cinco meias-vidas) após a última dose de estudo.</p>	<p>Os eventos adversos graves mais freqüentemente relatados em todas as indicações foram infecções sérias, sendo mais comum na psoríase a celulite (0,3/100 pacientes-ano) e na artrite psoriática as infecções de trato urinário (0,4/100 pacientes-ano). A maioria dos pacientes com infecções sérias (70%, 846/1208) entre todas as indicações continuou o tratamento com adalimumabe. Entre 18-24% dos pacientes com infecções sérias com artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriática e psoríase descontinuaram o tratamento permanentemente. Nenhuma infecção oportunista séria foi reportada com o uso de adalimumabe em estudos de psoríase. Quatro casos de insuficiência cardíaca congestiva foram reportados em pacientes com psoríase. Novos casos de psoríase ou piora da psoríase foi bastante baixa (≤ 0.1 eventos/100 pacientes-ano). Para Ca de pele não melanoma, pacientes com artrite reumatóide, psoríase e doença de Crohn tiveram <i>Standard Incidence Ratios</i> (SIRs) (IC 95%) >1, indicando um número maior de casos de Ca de pele não melanoma do que o esperado na população geral. O número observado de melanomas foi maior na psoríase, com um SIR de 4,37 (IC 95% 1,89-8.61). Nos estudos de artrite reumatóide, espondilite anquilosante e psoríase, o número de mortes foi menor do que o esperado na população geral.</p>
<p>Limitações: comparações com outros tratamentos não puderam ser determinadas devido à falta de um grupo controle nos estudos abertos. Não foram detalhadas as intervenções.</p>						
<p>9.E. Sorenson, J. Koo, 2015</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 27 (17 ECR, 2 estudos de</p>	<p>- Descrição da população</p>	<p>- Intervenção: Descrever doses</p> <p>- Controle:</p>	<p>- Segurança: incidência de eventos adversos detectados</p>	<p>Os eventos adversos relatados como sendo significativamente aumentados:</p> <p>Etanercepte:</p>



<p>Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic (44)</p>	<p>- Período da busca: trabalhos publicados até 27/06/2014</p> <p>- Bases consultadas: Medline e Cochrane</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR globais controlados com placebo que investigaram a eficácia e segurança de etanercepte, adalimumabe ou ustekinumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>extensão abertos e 8 meta-análises)</p> <p>- Número de participantes: não relatado</p>	<p>Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Demais características não foram discriminadas</p>	<p>- Tempo de seguimento: 5 anos</p>	<p>em estudos controlados por placebo</p>	<p>8 ECR controlados por placebo. Um estudo de extensão aberto de 2511 indivíduos com três anos de seguimento e 2 meta-análises de ECR e estudos de extensão de longo prazo, relatando 1305,4 e 4775,1 pacientes-ano (PA) de exposição ao etanercepte, respetivamente. Aumento signitivo consistente (concordância nos trabalhos): reação no local de injeção Aumento signitivo inconsistente (divergência nos trabalhos): carcinoma de células escamosas (CEC) e cefaleia apos administração</p> <p>Adalimumabe</p> <p>4 ECR controlados por placebo. 1 estudo de extensão aberta, com três anos de acompanhamento no total de 2043,8 PA de exposição ao adalimumabe e 3 meta-análises de ECR e estudos de extensão de longo prazo, avaliando até 5061,8 PA de exposição. Aumento signitivo consistente: câncer de pele não melanoma geral (NMSC). Esse achado foi inconsistente quando individualizado em CEC ou CBC Aumento signitivo inconsistente: CEC e infecção do trato respiratório superior</p> <p>Ustekinumabe</p> <p>5 ECR controlados com placebo. 3 meta-análises de ECR e estudos de extensão abertos, com até cinco anos de observação contínua e 8998 PA de exposição ao ustekinumabe. Nenhum aumento adverso significativo foi identificado associado ao ustekinumabe.</p>
<p>Limitações: Muitas análises não controlaram para a possível influência da exposição passada a terapias sistêmicas não-biológicas ou fototerapia com psoraleno + UVA.</p>						
<p>10. A. Messori et al. 2015</p> <p>Subcutaneous Biological Treatments for</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: janeiro de 2000 a setembro de 2014</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 13</p> <p>- Número de participantes: não discriminado</p>	<p>- Descrição da população pacientes com psoríase moderada a grave</p>	<p>- Intervenção: Adalimumabe Ustekinumabe (45 e 90 mg) Etanercept (dose baixa e dose alta)</p>	<p>- Segurança: Foram considerados dois pontos finais de segurança: qualquer evento adverso grave (EA) e</p>	<p>Para ambos os pontos finais de qualquer EA grave e qualquer EA infeccioso, a análise bayesiana não mostrou diferença significativa em nenhuma das comparações indiretas e diretas entre agentes ativos. Para o ponto final de qualquer AE grave, o ranking foi:</p>



<p>Moderate to Severe Psoriasis: Interpreting Safety Data by Network Meta-Analysis (51)</p>	<p>- Bases consultadas: PubMed</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR avaliando segurança de biológicos de uso subcutâneo na psoríase mnoderada a grave</p>			<p>- Controle:</p> <p>- Tempo de uso: não relatado</p>	<p>qualquer EA infeccioso. A diferença de risco foi a medida de resultado.</p>	<p>ustequinumabe 45 mg e ustequinumabe 90 mg (na mesma posição); seguido de placebo; e por adalimumabe e doses altas de etanercepte (na mesma posição).</p> <p>Para qualquer EA infeccioso, o ranking foi: doses baixas de etanercepte, placebo, ustequinumabe 45 mg e ustequinumabe 90 mg, adalimumabe e doses altas de etanercepte.</p>
<p>Limitações: não foi determinado o número de participantes e tempo de tratamento. Heterogeneidade entre os estudos na definição de qualquer EA infeccioso. Outros desfechos além dos analisados poderiam ser implicados no perfil de segurança dos tratamentos, como fenômenos alérgicos.</p>						
<p>11. Yiu ZZN <i>et al.</i> 2016</p> <p>Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis (45)</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR e coortes prospectivas</p> <p>- Período da busca: todos os trabalhos publicados até 29/09/2015</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Medline, Embase, e Cochrane</p> <p>- Critérios de elegibilidade: apenas estudos prospectivos, incluído ECR, revisões sistemáticas e coortes prospectivas</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 32 ECR e uma coorte</p> <p>- Número de participantes: 18352</p> <p>32 ECRs (n= 13.359)</p> <p>Uma coorte (n=4.993)</p>	<p>- Descrição da população</p> <p>Pacientes com psoríase moderada a grave em uso de tratamento sistêmico.</p> <p>17 estudos incluíram pacientes que já haviam utilizado um biológico previamente</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>adalimumabe</p> <p>etanercepte</p> <p>infiximabe</p> <p>ustequinumabe</p> <p>secuquinumabe</p> <p>- Controle:</p> <p>- Tempo de uso: ECR: 12-30 semanas</p> <p>Coorte: 1-2 anos</p>	<p>- Segurança:</p> <p>Ocorrência de episódio de infecção grave nos períodos de seguimento relatados nos estudos</p> <p>Infecção grave foi definida pelo investigados</p>	<p>ECR</p> <p>Os dados (de baixa a muito baixa qualidade) de ECR não mostraram diferença significativa entre qualquer terapia biológica e o placebo: semanas 12 -16 de seguimento (índice de probabilidades de Peto agregado global = 0,71; IC 95% = 0,36-1,41) semanas 20-30: (OR= 2,27; IC 95%= 0,45-11,49)</p> <p>Os dados foram extraídos de ECR em que os biológicos foram comparados com o placebo, com o MTX e com outros biológicos (adalimumabe, etanercepte, infiximabe, ustequinumabe e secuquinumabe)</p> <p>Coorte</p> <p>Os dados prospectivos da coorte (baixa qualidade) sugerem que apenas o adalimumabe (razão de risco ajustada = 2,52; IC 95% = 1,47-4,32) foi associado a um risco significativamente maior de infecção grave em comparação com retinóides e/ou fototerapia em adultos.</p> <p>Biológicos usados: adalimumabe, etanercepte, infiximabe e ustequinumabe</p>



Limitações: falta de dados de acompanhamento a longo-prazo. Descrição pouco clara das medidas de desfechos de infecções graves no ECRs.						
<p>12. Garcia-Doval et al, 2016</p> <p>Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with antitumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries (52)</p>	<p>Meta-análise de 3 bases de dados de pacientes com psoríase em uso de tratamento sistêmico</p> <p>- Bases consultadas: Biobadaderm: registro espanhol; ativo desde 2008 Clalit Health Service database: registro israelense Psocare: foi o registro italiano ativo de setembro de 2005 a setembro de 2009</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Bancos de dados componentes do Psonet com registros de dados de todos os pacientes com psoríase em uso de tratamento sistêmico com relação a incidência de complicações e intercorrências</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 3</p> <p>- Número de participantes: 17.739</p>	<p>- Descrição da população</p> <p>10095 foram expostos a drogas não biológicas 7644 a anti-TNFs</p> <p>Na início, os expostos a anti-TNFs tendem a ser mais jovens, homens (exceto em Israel) com maior duração de doença e valores mais altos de PASI</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>anti TNF (adalimumabe etanercepte e infliximabe)</p> <p>Acitretina</p> <p>Metotrexato</p> <p>Ciclosporina</p> <p>- Controle:</p> <p>O seguimento totalizou 23358 pessoas-ano</p>	<p>- Segurança:</p> <p>Risco de:</p> <p>1) infecções graves (levando a hospitalização, seqüelas ou morte); e</p> <p>2) "qualquer infecção": infecções cutâneas bacterianas e infecções granulomatosas entre pacientes que receberam terapia anti-TNF em comparação com não-biológicos (acitretina, metotrexato e ciclosporina)</p>	<p>Infecções graves</p> <p>Não houve diferença entre exposição a anti-TNFs em comparação com não biológicos</p> <p>Razão de risco ajustada para Idade, gênero e índice de morbidade de Charlson foi de 0,98 (IC de 95% 0,80-1,19)</p> <p>infecções cutâneas bacterianas</p> <p>não houve diferença entre os grupos</p> <p>Razão de risco foi de 1,00 (IC 95% 0,62-1,61)</p> <p>Infecções granulomatosas</p> <p>não houve diferença entre os grupos</p> <p>Razão de risco foi de 1,23 (IC 95% 0,82-1,84).</p> <p>O uso de metotrexato como comparador e a comparação do primeiro ano de exposição com exposição posterior não modificaram os resultados.</p>



Limitações: falta de poder para descrever o risco individual das drogas. A heterogeneidade entre estudos dificultou a junção de alguns resultados, como os resultados de “qualquer infecção”.

<p>13.Rungapiromna n W <i>et al.</i>, 2016</p> <p>Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (26)</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECRs.</p> <p>- Período da busca: trabalhos publicados até 31/03/2016</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane, MEDLINE e Embase, Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), Agência Europeia de Medicamentos, plataformas de pesquisa on-line de empresas farmacêuticas e cinco registros de ensaios.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs relatando eventos adversos em adultos com psoríase em placa que receberam terapia biológica, terapia sistêmica convencional ou placebo.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 38.</p> <p>- Número de participantes: 18.024.</p>	<p>- População: Porcentagem de pacientes do sexo masculino variou de 53% a 90%.</p> <p>- Idade média: 39,2-55,7 anos.</p> <p>- PASI médio: 11,5-30,3</p>	<p>- Intervenção: adalimumabe; etanercepte; infliximabe; secuquinumabe; ixequizumabe; Ustequinumabe.</p> <p>- Controle: metotrexato; placebo; observação; etanercepte; secuquinumabe, ustequinumabe, ixequizumabe.</p> <p>- Tempo de uso: duração da fase controlada dos estudos variou de 10 a 30 semanas (mediana 12).</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.</p>	<p>- Segurança: incidência de eventos adversos cardiovasculares graves.</p>	<p>Não foram observados MACEs em 29 estudos. Nove ECRs relataram 10 pacientes com MACEs. Não houve diferença estatisticamente significativa no risco de MACEs associados ao uso de terapias biológicas em geral (OR 1,45, IC 95% 0,34-6,24, p = 0.62; $\chi^2 = 7.58$; $df = 7$; p = 0.37; $I^2 = 8\%$); nem nos grupos individualizados: Inibidores do TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) (OR 0,67, IC 95% 0,10-4,63, p=0,69);</p> <p>Agentes anti-IL-17A (secuquinumabe e ixequizumabe) (OR 1,00, IC 95% 0,09-11,09, p=1,00);</p> <p>Ustequinumabe (OR 4,48, IC 95% 0,24-84,77, p=0,32).</p> <p>A incidência de MACEs com o metotrexato foi de 0% (n = 0) de um total de 336 pacientes.</p> <p>As evidências existentes limitadas sugerem que as terapias biológicas autorizadas não estão associadas aos MACEs durante os pequenos períodos avaliados em ensaios clínicos.</p>
---	--	---	--	---	--	--



	<p>- Objetivo: Examinar o risco de MACEs* em pacientes com psoríase expostos a terapias biológicas.</p> <p>*MACEs: principais eventos adversos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular).</p>					
--	---	--	--	--	--	--

Limitações: o objetivo primário dos estudos incluídos foi avaliar a eficácia, e apenas 10 deles apresentaram explicitamente uma definição de MACEs. A maioria dos estudos incluídos tinham uma amostra relativamente pequena e uma curta duração (10=30 semanas).Intervalos de confiança largos.



<p>14. Nakamura M <i>et al.</i>, 2016</p> <p>Eczema as an adverse effect of anti-TNFα therapy in psoriasis and other Th1-mediated diseases: a review (41)</p>	<p>-Revisão sistemática.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed. Referências dos artigos incluídos.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos descrevendo o novo início ou a piora de eczema pré-existente durante a terapia anti-TNFα para várias doenças inflamatórias. Subtipos de eczema como dermatite atópica e eczema numular também foram incluídos. Os artigos não disponíveis na língua inglesa foram omitidos.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 15 (7 ensaios clínicos, 6 estudos prospectivos e 1 estudo retrospectivo).</p> <p>- Número de participantes: 1416.</p>	<p>- Sem dados sobre a descrição da população.</p>	<p>- Intervenção: etanercepte; infliximabe; adalimumabe no tratamento de psoríase moderada à grave*</p> <p>- Controle: sem dados.</p>	<p>- Novo episódio ou piora de eczema pré-existente.</p>	<p>O eczema como efeito adverso da terapia anti-TNFα pode ocorrer em aproximadamente 5-20% dos pacientes com várias doenças inflamatórias mediadas por Th1, como psoríase, artrite inflamatória e doença inflamatória intestinal. A história pessoal da atopia parece aumentar esse risco.</p> <p>Novo episódio de eczema foi reportado em 5 casos, e exacerbação de eczema pré-existente em 6 casos; apenas 3 dos 12 casos relatados foram confirmados histologicamente e nenhum caso reportou teste de contato para descartar dermatite de contato.</p> <p>Dos agentes anti-TNFα indicados para o tratamento da psoríase moderada a grave, infliximabe pode estar mais fortemente associado ao desenvolvimento ou exacerbação de eczema pré-existente.</p>
--	--	---	--	---	--	--

Limitações: dados limitados. O diagnóstico de eczema foi confirmado histologicamente em um número limitado de casos nos estudos em que o diagnóstico foi incerto. Teste de contato para descartar dermatite de contato não foi realizado em nenhum estudo.

3. Avaliação de eficácia e segurança

Comparação com placebo



Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
<p>15. Meng Y <i>et al.</i>, 2013</p> <p>Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis (35)</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: de 1990 a agosto de 2013</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Library, PubMed, Embase, Chinese Bio- Medical Literature Database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WANFANG e o Chinese Social Sciences Citation Index (VIP)</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR com pacientes com diagnóstico de psoríase em placas por pelo menos 6 meses GRADE Profile 3.6 foi utilizado para avaliar a qualidade da evidência</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 9 ECR</p> <p>- Número de participantes: 11.381</p>	<p>- Descrição da população pacientes com psoríase moderada a grave. O PASI inicial não foi descrito</p> <p>A porcentagens de homens variou de 59% a 82,8 na dose de 45 mg e de 66,7 a 75,8 na dose de 90 mg</p>	<p>- Intervenção: Ustekinumabe 45 mg e 90 mg</p> <p>- Controle: - Tempo de seguimento: variou de 12 semanas a 5 anos</p>	<p>- Eficácia: PASI50, PASI75 e PASI90 PGA foi julgada como clara (sem efeito sobre a vida do paciente) DLQI de 0 ou 1 também significou nenhum efeito sobre a vida do paciente</p> <p>- Segurança: Eventos adversos (EA) e EA graves (EAG)</p>	<p>Em 12 semanas</p> <p>PASI50 maior que o placebo para ambas as doses: Ustekinumabe 45 mg: RR = 7,59; IC 95% 5,66-10,17, P << 0,001 Ustekinumabe 90 mg: RR = 8,22, IC 95% 5,93-11,39, P << 0,001 Não houve diferença significativa no PASI50 entre as 2 doses</p> <p>PASI75 maior que o placebo para ambas as doses: Ustekinumabe 45 mg: RR = 18,28; IC 95% 12,76-26,17, P << 0,001 Ustekinumabe 90 mg: RR = 20,21; IC 95% 13,85-29,49, P << 0,001 Sem diferença significativa no PASI75 entre as doses</p> <p>PASI90 maior que o placebo para ambas as doses: Ustekinumabe 45 mg: RR = 21,51; IC 95% 10,22-45,28, P << 0,001 Ustekinumabe 90 mg: RR = 18,77; IC 95% 8,38-42,44, P << 0,001 Sem diferença significativa no PASI90 entre as doses</p> <p>PGA foi maior que o placebo para ambas as doses: para Ustekinumabe 45 mg: RR = 64,90; IC 95% 18,69-225,33, P <0,001 Ustekinumabe 90 mg: RR = 85,78, IC 95%: 21,35-344,63, P << 0,001). Não houve diferença significativa no PGA entre as duas doses</p> <p>O número de pacientes que alcançaram DLQI de 0 ou 1 foi maior que o placebo para as duas doses: Ustekinumabe 45 mg: RR = 12,66, IC 95% 8,86-18,10, P << 0,001 Ustekinumabe 90 mg: RR = 12,87, IC 95%: 9,01-18,40, P << 0,001 Não houve diferença significativa no número de pacientes que alcançaram DLQI de 0 ou 1 entre as duas doses</p>



						<p>EA em 5 anos Não houve diferença óbvia entre os grupos de Ustequinumabe e placebo na incidência de eventos adversos ao longo de 5 anos. Também não houve diferença óbvia entre as duas doses de Ustequinumabe após 5 anos.</p>
<p>Limitações: incerteza quanto ao fato de os casos serem representativos comparativamente; ainda que a procura na literatura tenha sido o mais completa possível para evitar vieses de publicação, não foi possível avaliar os estudos não publicados, e as informações faltantes podem refletir resultados mais negativos ou conservadores, representando um potencial viés de seleção; nenhum dos nove estudos mencionou o ocultamento da alocação; todos os estudos foram apoiados pelo mesma empresa (Centocor Ortho Biotech Inc.), refletindo um risco potencial de viés seletivo de relatórios; necessidade de exposições mais longas para avaliar completamente a segurança e eficácia; não realização de análise por subgrupo de pacientes considerando etnia e região de origem devido a limitação do número de estudos; a melhoria no PGA e a obtenção do DLQI de 0 ou 1 são indicadores subjetivos; o efeito terapêutico real pode não ter sido encontrado devido a possíveis vieses no estudo; peso corporal ainda pode ser um confundidor potencial, ainda que não houve diferenças quanto ao peso entre os dois grupos e não tenha sido encontrada qualquer diferença na taxa de resposta entre as doses de 45 e 90 mg.</p>						
<p>16. Liu Y et al, 2014</p> <p>Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: A meta-analysis (48)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Meta-análise - Período de buscas: até novembro de 2013 - Base de dados: biblioteca Cochrane, MEDLINE e PubMed - A eficácia foi estimada utilizando o risco relativo da taxa de resposta PASI : PASI 75 no final de semana 12 em ensaios clínicos e os efeitos adversos também foram analisados 	<ul style="list-style-type: none"> - Número de estudos incluídos: 6 - Número de participantes: 1997 	<ul style="list-style-type: none"> - Sem dados sobre a descrição da população 	<p>Indicação: psoríase em placas</p> <p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenção: Ustequinumabe 45mg Ustequinumabe 90mg - Controle: placebo 	<ul style="list-style-type: none"> - PASI 75 na semana 12 	<p>O grupo de Ustequinumabe 45 mg e o grupo de 90 mg tiveram um efeito terapêutico melhor do que o grupo placebo (P <0,00001).</p> <p>O grupo Ustequinumabe 90 mg teve mais eficácia do que o grupo Ustequinumabe 45 mg (P = 0,01).</p> <p>Efeitos adversos citados: dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, nasofaringe, infecção, infecção grave, eventos cardiovasculares e tumores malignos.</p> <p>Não houve diferenças estatisticamente significativas desses efeitos adversos entre três grupos (todos P> 0,05), exceto que a taxa de infecção no grupo ustekinumab de 45 mg foi maior do que o grupo placebo (P = 0,02).</p>
<p>Limitações: vieses devido às meta-análises incluídas, uso consistente de ustekinumabe e curto período de acompanhamento; necessidade de observação por um tempo maior para avaliação quanto a segurança e eficácia do ustekinumabe no tratamento da psoríase em placas.</p>						



<p>17. Xiong HZ et al., 2015</p> <p>Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials (28)</p>	<p>- Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: 1989-2014</p> <p>- Bases consultadas: Pubmed, Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE e Wanfang Database</p> <p>- Critérios de elegibilidade: indivíduos de ambos os sexos ≥ 18 anos; psoríase em placas ≥ 6 meses de diagnóstico; Doença moderada a grave (PASI ≥ 12, IGA ≥ 3, e BSA ≥ 10%); Doença inadequadamente controlada por tratamentos tópicos, fototerapia, ou terapia sistêmica prévia (acitretina, ciclosporina e MTX)</p> <p>- Objetivo: Realizar uma meta-análise sobre eficácia e segurança do</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 8</p> <p>- Número de participantes: 3213</p>	<p>- Descrição da população</p> <p>1361 receberam secuquinumabe</p> <p>1842 receberam placebo</p> <p>Média de idade variou de 42,7 a 51,9</p> <p>O PASI inicial médio variou de 18,3 a 28,2</p>	<p>- Intervenção: Secuquinumabe 300 mg e 150 mg</p> <p>- Controle: placebo</p> <p>- Tempo de uso: 12 semanas</p>	<p>- Eficácia: PASI 75 PASI 90 IGA 0/1</p> <p>- Segurança: Efeitos adversos na semana 12</p>	<p>Eficácia semana 12:</p> <p>Secuquinumabe versus placebo:</p> <p>PASI 75: Secuquinumabe150mg foi superior (OR = 49,25, IC 95% [33,67-72,06]); P <0,00001</p> <p>Secuquinumabe 300 mg foi superior (OR = 83,36, IC 95% [55,74 - 124,60]); P <0,00001</p> <p>PASI 90: Secuquinumabe150mg foi superior (OR = 44,92, IC 95% [24,72, 81,62]); P <0,00001</p> <p>Secuquinumabe 300 mg foi superior (OR = 96,79, IC 95% [50,23- 186,54])</p> <p>IGA 0/1: Secuquinumabe150mg foi superior (OR = 22,25, IC 95% [7,63-64,84]; P <0,00001</p> <p>Secuquinumabe 300 mg foi superior (OR = 46,85, IC 95% [9,32-235,41]); P <0,00001</p> <p>Secuquinumabe 300 mg versus Secuquinumabe 150 mg:</p> <p>Secuquinumabe 300 mg foi superior no PASI 75, PASI 90 e no IGA 0/1: (OR = 1,64, IC 95% [1,29-2,09]) (P <0,00001); (OR = 1,82, IC 95% [1,48-2,24]) (P <0,00001); (OR = 1,70, IC 95% [1,37-2,09]) (P <0,00001)</p> <p>Efeitos adversos 12 semanas</p> <p>2% dos pacientes tiveram efeitos adversos</p> <p>22 pacientes descontinuaram os ensaios.</p> <p>2 pacientes que morreram no seguimento.</p> <p>Secuquinumabe150mg, 63% tiveram efeitos adversos.</p> <p>Secuquinumabe300 mg, 57% tiveram efeitos adversos.</p> <p>Na comparação com o placebo, não houve efeitos adversos significativos nos grupos que receberam secuquinumabe</p>
---	---	--	---	--	--	---



	secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave					
--	--	--	--	--	--	--

Limitações: havia apenas oito estudos de caso-controle publicados investigando a eficácia do secuquinumabe no tratamento da psoríase; nenhum dos estudos baseou sua investigação na terapia biológica em africanos; de todos os participantes incluídos na meta-análise, uma grande proporção era branca; o número limitado de estudos elegíveis resultou em um tamanho de amostra relativamente pequeno e em uma baixa validação; necessidade de estudos bem desenhados com um grande tamanho de amostra a fim de identificar melhor a associação entre asiáticos e africanos; no grupo secuquinumabe 150 mg, a frequência total de administração da linha de base até a semana 12 foi diferente; uma porção significativa da população incluída na meta-análise é proveniente de um único estudo.

Comparação entre biológicos (direta ou indireta)

Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
18. Kim <i>et al.</i> , 2012 Comparative Efficacy of Biologics in Psoriasis (30)	- Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR duplo-cego e controlados por placebo. - Período da busca: 01/01/2003 a 01/06/2011 - Bases consultadas: Pubmed - Critérios de elegibilidade: Estudos usando terapias biológicas aprovadas pelo FDA. Estudos com pacientes pediátricos ou com artrite psoríase foram excluídos	- Número de estudos incluídos: 16 estudos variando de 54 a 1.230 indivíduos estudados - Número de participantes: 7.953	- Maioria homens variando de 59-85%. Média de idade entre 42 e 47 anos. PASI inicial variando de 14,2 a 42,3 A maioria dos pacientes já havia recebido tratamento sistêmico convencional prévio	- Intervenção: Adalimumabe: 80 mg indução; 40 mg a cada duas semanas OU 80 mg indução; 40 mg por semana OU 80 mg a cada duas semanas Alefacepte 10 mg por semana OU 15 mg por semana Etanercepte: 25 mg por semana OU 25 mg duas vezes por semana OU 50 mg por semana OU 50 mg duas vezes por semana Infliximabe: 3mg/kg ou 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas Ustequinumabe: 45 ou 90 mg nas semanas 0, 4 e a cada 12 semanas	- Eficácia: PASI-75 - Segurança: Individualizados para cada droga OU - Primários: PASI 75 - Secundários: Redução de DLQI Incidência de eventos adversos sérios ou graves Incidência de infecções oportunistas Incidência de infecções não-graves	Eficácia: Os índices médios ponderados de PASI-75 em administração aprovados pelo FDA foram de 78,6%, 72,1%, 70,5%, 48,1% e 21,0%, para infliximabe, ustequinumabe, adalimumabe, etanercepte e alefacepte respectivamente. Segurança: Adalimumabe: não houve diferença com o placebo de eventos adversos sérios ou graves e de infecções oportunistas. Incidência de infecções não-graves foi maior em comparação ao placebo (p=0,019) Alefacepte: Não houve maior associação com infecção ou malignidade em 24 semanas de seguimento Etanercepte: descrito como bem tolerado sem relatos de eventos adversos graves. Infliximabe: um estudo mostrou reação infusional que levou a descontinuação da droga em 6% dos pacientes. foram relatados dois casos de sintomas lúpus símile e dois casos de reativação de tuberculose Ustequinumabe: Não houve diferença de incidência de infecção em relação ao placebo e não houve relatos de eventos adversos que levaram à descontinuação da droga.



	- Objetivo: comparar a eficácia de terapias biológicas usadas na psoríase			- Controle: - Tempo de uso: 12 semanas - Tempo de seguimento pós tratamento: Não relatado de forma uniforme		
<p>Limitações: apesar de semelhante critérios de inclusão/exclusão, individualmente os estudos não eram idênticos e as porcentagens ponderadas de indivíduos que alcançaram PASI-75 representaram apenas uma estimativa de eficácia; a ampla variedade de PASI basais na população de estudo foi um fator limitante quanto a proporção média estimada de PASI75 na semana 12; há falta de estudos comparativos para oferecer uma comparação mais acurada dos agentes biológicos; uso de uma abordagem alternativa que leva em consideração as diferenças de PASI na entrada em diferentes estudos e incorpora efeitos no grupo placebo alteraria odds ratio e tamanho das medidas de efeito; diferentes tempos para o alcance do PASI75, podendo inclusive ultrapassar 12 semanas (ustequinumabe, infliximabe e etanercept tiveram maior proporção de indivíduos atingindo PASI75 na semana 24 quando comparada a semana 12); análises dos dados considerando apenas monoterapia, enquanto que na prática clínica frequentemente há a prescrição de tratamentos tópicos ou sistêmicos concomitantes; dificuldade de rotular um dos agentes biológicos como sendo o mais eficaz (todos os agentes incluídos, exceto alefacept, atingiram 70% de PASI-75 entre seus usuários na semana 24).</p>						
<p>19.Correr CJ et al., 2013</p> <p>Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials (47)</p>	<p>- Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: estudos publicados até maio de 2011</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane, EMBASE, IPA, LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus e Web of Science</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR controlados por placebo com agentes biológicos no tratamento da</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 41</p> <p>- Número de participantes: 15.586</p>	<p>- 64,6% eram homens e a média ponderada de idade foi de 44,1 (+- 7,5 anos)</p> <p>PASI inicial variando de >10 ou >12</p> <p>BSA inicial variando de >5 ou >10</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>Adalimumabe: 80 mg indução; 40 mg a cada duas semanas</p> <p>Alefacepte 7,5 mg ou 10 mg ou 15 mg por semana</p> <p>Briaquinumabe 200mg a cada 2 semanas</p> <p>Certolizumabe: 200mg a cada 2 semanas</p> <p>Efalizumabe 1mg/kg/semana</p> <p>Etanercepte: 25 mg duas vezes por semana OU 50 mg duas vezes por semana</p> <p>Infliximabe: 3mg/kg ou 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas</p> <p>Golizumabe 50 mg a cada 2 semanas</p>	<p>- Eficácia: PASI 50, 75 e 90</p> <p>- Segurança: Infecção, eventos adversos graves e suspensão da droga por eventos adversos</p>	<p>PASI 50</p> <p>RR mais elevado foi ustequinumabe 90mg (RR: 8.77; IC 95%: 6.98-11.03), seguido de ustequinumabe 45mg (RR: 8.27; IC 95% CI: 6.57-10.40).</p> <p>Há diferença estatisticamente significativa, quando comparada com o placebo, favorecendo ustequinumabe 90mg e 45mg em relação ao infliximabe 3mg / kg / semana (RR: 3.84; IC 95%: 2.26-6.53], efalizumabe (RR: 3.83; 95) % CI: 3.27-4.49), e alefacepte (RR: 1.83; IC 95%: 1.46-2.28).</p> <p>PASI 75</p> <p>Os resultados foram inconclusivos</p> <p>PASI 90</p> <p>Etanercepte 25mg/semana não mostrou diferença em relação ao placebo.</p> <p>Os RR mais elevados foram do adalimumabe, infliximabe e ustequinumabe</p> <p>Estudo afirma que não é possível determinar qual agente biológico é o melhor para se atingir resposta PASI 50, 75 e 90 após 10-14 semanas de tratamento.</p> <p>Segurança</p>



	psoríase moderada a grave - Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de agentes biológicos no tratamento de psoríase moderada a grave			Ustequinumabe: 45 ou 90 mg nas semanas 0, 4 e a cada 12 semanas - Controle: - Tempo de uso: 10-14 semanas - Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado		Não houve diferença na incidência de infecção, eventos adversos graves em relação aos biológicos e placebo. Ustequinumabe teve a menor taxa de suspensão por eventos adversos de forma estatisticamente significativa
Limitações: o pequeno número de estudos comparando certos biológicos com placebo limita a possibilidade de realizar uma meta-análise para esses fármacos; os resultados clínicos podem ser influenciados pelas diferentes durações dos estudos, variando de 10 a 14 semanas; ainda que meta-análises de ECRs produzam resultados de alto nível de evidência, isso limita os resultados para apenas tratamentos de curto prazo; a seleção de apenas ECRs influencia os resultados quanto ao curto tempo de acompanhamento.						
20. Wang J et al, 2016 A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis (53)	- Revisão sistemática e meta-análise - Período da busca: 1966-2014 - Bases consultadas: EMBASE (1974-2014), PubMed (1966-2014) Cochrane (2013-14) - Critérios de elegibilidade: ECRs controlados por placebo escritos em língua inglesa	- Número de estudos incluídos: 13 (7 artigos sobre psoríase vulgar, 5 sobre artrite psoriásica e 1 sobre psoríase palmoplantar). - Número de participantes: 2975 (1497 no grupo 5mg/k e 412 no grupo 3 mg/kg)	- Pacientes com psoríase (pacientes excluídos: aqueles com doenças sérias de coração, fígado, rim ou do sistema sanguíneo ou alérgicos ao infliximabe).	- Intervenção: Infliximabe (3 ou 5 mg/kg) - Controle: Placebo ou metotrexato - Tempo de uso: 10 semanas, 14 semanas (2 estudos), 16 semanas (3 estudos), 24 semanas (1 estudo),	Eficácia: Redução do PASI em 75%, ACR 20, m-PPPA SI. Segurança: os efeitos adversos citados foram dor, dor de cabeça, náuseas, diarreia, vômitos, reações de infusão, testes anormais de função hepática, desenvolvimento de anticorpos antinucleares, nasofaringite, mal-estar, leucopenia, prurido, dor musculoesquelética, reação alérgica, distúrbios linfoproliferativos e	Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na eficácia do grupo infliximabe (3 ou 5 mg / kg) em comparação com o grupo controle que recebeu placebo no tratamento da psoríase vulgar [RC 13,55, IC 95% (11,14-16,48)] versus [RC 85,45, IC 95% (39,13-186,58)] Psoríase vulgar Infliximabe 5mg/kg vs placebo: $i^2=88\%$, $P<0.00001$ Infliximabe 3 mg/kg vs placebo: $i^2=45\%$, $P<0.00001$ Artrite psoriásica Infliximabe 5mg/kg vs placebo: $i^2= 52\%$, $P<0.00001$ Psoríase palmoplantar Infiximabe 5 mg/kg vs placebo: 33,3% dos pacientes em uso de infiximabe alcançaram PASI75 em comparação a 8,3% do grupo placebo.



					desenvolvimento de doenças malignas. Os efeitos mais comuns foram dor, testes de função hepática anormais e reações de infusão.	
Limitações: estudos incluídos continham um tamanho de amostra relativamente pequeno, fazendo com que os resultados tenham que ser validados e confirmados; diversidade quanto a gravidade basal da doença e a prevalência de pacientes com outras comorbidades, o que também poderia limitar a precisão						
<p>21. Yamauch PS et al, 2016</p> <p>Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF (36)</p>	<p>- Revisão sistemática</p> <p>- Período de busca: até 18 de fevereiro de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane library, MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, SciSearch, International Pharmaceutical Abstracts e Derwent Drug File</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos primários publicados avaliando a eficácia de trocar antagonistas de TNF após falha foram sistematicamente extraídos. Os estudos incluídos deveriam relatar a</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 15</p> <p>- Número de participantes: 1216</p>	<p>- Pacientes que apresentaram psoríase em placa moderada a severa e experimentaram falha terapêutica com outro antagonista TNF.</p> <p>Maioria homens (mediana 65%).</p> <p>Seis estudos permitiram explicitamente o uso concomitante de metotrexato.</p>	<p>- Substâncias estudadas: adalimumabe, infliximabe e etanercepte.</p> <p>- Não houve uma definição comum de falha de tratamento</p> <p>- Duração do estudo variando de 16 a 52 semanas</p>	<p>- Eficácia: pontuação da avaliação global do médico (PGA) de 0 ou 1; 50% de melhora no PASI (PASI50) ou 75% de melhora no PASI (PASI75).</p> <p>- Segurança: as taxas de eventos adversos após a troca do antagonista TNF variou amplamente entre os estudos (20-71%); as taxas de eventos adversos graves também tiveram grande variação (0-11% dos pacientes). Infecções foram relatadas em todos os estudos com exceção de um, porém a incidência ou taxa de infecções nem sempre foi relatada. Muitos</p>	<p>Embora as taxas de resposta a um segundo antagonista de TNF tenham sido menores do que para um primeiro, uma proporção substancial de pacientes em cada estudo alcançou o sucesso do tratamento. As taxas de resposta da semana 24 para um segundo antagonista foram de 30% a 74% para uma melhora de 75% no PASI e 20% a 70% para alcançar um PGA de 0/1; as medias no DLQI variaram de 3.5 a 13, com melhora importante. Em geral, os pacientes que sofreram uma falha secundária obtiveram melhores respostas do que os pacientes com falha primária. A ocorrência de eventos adversos variou de 20% a 71%, sem eventos adversos inesperados; 0% a 11% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves.</p> <p>Troca de etanercepte por adalimumabe: dois estudos relataram melhora no PGA de 49% na semana 16 e 46% na semana 24. As taxas de resposta do PASI75 variaram entre os estudos (27 a 77% após 12-24 semanas de tratamento).</p> <p>Troca de etanercepte por infliximabe: 65% dos pacientes na semana 10 e 61% dos pacientes na semana 26 alcançaram um escore PGA de 0/1. Em um dos estudos, as taxas de PASI75 52% na semana 10 e 55% na semana 12.</p> <p>Troca de adalimumabe por etanercepte: em um estudo, 20% dos pacientes com falha primária com o uso de</p>



	porcentagem de pacientes que alcançaram um PGA (avaliação médica global) de 0 ou 1, melhoria de 50% no índice da área e gravidade da psoríase (PASI50), ou 75% de melhoria no PASI (PASI75)				estudos especificaram que nenhuma desmielinização, tuberculose, lúpus ou síndromes de lúpus ocorreram em pacientes que alternavam entre antagonistas TNF.	adalimumabe (n=30) atingiram escores de PGA de 0 ou 1 nas semanas 12 e 24. Para os pacientes com falha secundária com o uso de adalimumabe (n=37), as taxas foram de 38 e 35%, respectivamente. Em outro estudo (n=10), pacientes com falha primária alcançaram PGA de 0 ou 1 em uma taxa de 50% na semana 12 e 70% na semana 24. Troca de adalimumabe por infliximabe: apenas um estudo relatou resposta não satisfatória com o adalimumabe, havendo a troca por infliximabe; porém os pacientes com resposta insatisfatória ao tratamento prévio com etanercepte (n=39) também foram incluídos nas taxas do PASI75 (27% na semana 16 e 40% na semana 24). Troca de infliximabe por etanercepte: um estudo (n=14) relatou PGA de 0 ou 1 em 36% dos pacientes nas semanas 12 e 24. Troca de infliximabe por adalimumabe: nenhum estudo relatou resultados independentes para falha no tratamento com infliximabe seguida de uma mudança para adalimumabe.
--	---	--	--	--	---	--

Limitações: nem todos os estudos utilizaram o mesmo desfecho; a falta de uma definição comum de falha terapêutica entre os estudos fornece pouca visão sobre quando um clínico deve considerar que um primeiro antagonista do TNF falhou; os desfechos, tais como escores PASI, que foram comumente avaliados nos estudos não costumam ser usados na prática clínica; os diferentes desenhos entre os estudos impediram a realização de uma meta-análise e a comparação direta entre os estudos; diferentes períodos de washout entre os estudos; em alguns estudos o período de tempo até a falha terapêutica foi muito breve; muitos estudos incluíram pacientes trocando o uso de etanercepte, limitando a capacidade de generalização; presença de potenciais vieses de publicação, já que estudos podem não ter sido publicados caso os dados de eficácia de um segundo antagonista TNF tenham sido negativos; pequeno número de pacientes na maioria dos estudos; inclusão de estudos de curta duração, sendo que muitos eram retrospectivos ou open-label.

22. Ryoo JY et al., 2016 Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for	Revisão Sistemática e Meta-análise - Período da busca: todos os trabalhos publicados até 23/11/2015	- Número de estudos incluídos: 4 ECR de fase III pivotais e 3 não-pivotais - Número de participantes: 4.555	- Pacientes com idade ≥18 anos; psoríase em placas moderada a grave diagnosticada há pelo menos 6 meses; PASI ≥12 IGA ≥3 BSA ≥10%;	- Intervenção: Secuquinumabe 300 e 150 mg Etanercepte 50mg Ustequinumabe 45 ou 90 mg - Controle: placebo.	EFICÁCIA - Desfechos primários Quatro ECRs pivotais: PASI75 e IGA 0/1 na semana 12. Três ECRs não-pivotais: diferente para cada estudo.	EFICÁCIA DESFECHOS PRIMÁRIOS Secuquinumabe vs Placebo PASI 75 e PGA 0/1: Secuquinumabe 300 e 150 mg foi superior ao placebo nos 2 desfechos (P <0,0001) Secuquinumabe vs etanercepte PASI75: 77,1%, 67,0% e 44,0% para Secuquinumabe 300 mg, 150 mg e etanercepte, respectivamente; p <0,01
--	--	--	--	---	--	--



<p>the Treatment of Plaque Psoriasis (31)</p>	<p>- Bases consultadas: PubMed e EMBASE</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs de fase III com desfechos de eficácia e segurança para o uso de secuquinumabe.</p>		<p>Controle inadequado com tratamento prévio tópico ou sistêmico</p>	<p>- Tempo dos regimentos: 40-52 semanas</p>	<p>Proporção de pacientes que mantiveram PASI75 na semana 52 entre aqueles que alcançaram PASI75 na semana 12 (SCULPTURE trial); proporção de respondedores ao PASI e ao IGA na semana 8 (STATUTE trial); proporção de pacientes que atingiram PASI90 na semana 16 (CLEAR trial).</p> <p>- Secundários: ECRs pivotais: proporção de pacientes que atingiram PASI 90 na semana 12 e proporção de pacientes que mantiveram PASI 75 ou IGA 0/1 na semana 52 entre aqueles que alcançaram PASI 75 ou IGA 0/1 na semana 12. ECRs não-pivotais: comparação entre as diferentes doses e vias de administração</p>	<p>IGA 0/1: 62,5%, 51,1% e 27,2% na ordem correspondente; p <0,01</p> <p>Secuquinumabe 300 mg vs Secuquinumabe 150 mg 300 mg foi significativamente melhor</p> <p>PASI75: diferença absoluta = 10,2%; IC 95% = 5,6 a 14,8; P <0,01</p> <p>IGA 0/1: diferença absoluta = 13,5%, IC 95% = 8,4 a 18,7; P <0,01</p> <p>DESFECHOS SECUNDARIOS PASI 90 na semana 12 Secuquinumabe foi melhor que o grupo placebo (P<0,01). Secuquinumabe 300 mg foi melhor que 150 mg (P <0,01)</p> <p>Manutenção IGA 0/1 da semana 12 até a semana 52: Secuquinumabe 300 mg foi maior que 150 mg (P <0,01),</p> <p>Manutencao de PASI 75 até semana 52: Foi similar nas 2 doses (P = 0,084) quando comparados</p> <p>Secuquinumabe 300 mg vs etanercepte Secuquinumabe foi superior nos 3 desfechos (P <0,01)</p> <p>Secuquinumabe vs Ustequinumabe PASI 75: Secuquinumabe foi superior (50,0% vs 20,6%, diferença absoluta = 29,4%, IC 95% = 22,5 a 36,3, P <0,01)</p> <p>SEGURANÇA As taxas de descontinuação secuquinumabe 300 e 150 mg foram de 6,6 e 8,6% em comparacao a uma taxa de 3% nos grupos não-secuquinumabe. A icidencia de eventos adversos graves foi de 5,2%, 5,4% e 3,3%, respectivamente. O odds ratio de descontinuação nos braços de Secuquinumabe foi de 0,7 (P = 0,07) versus os braços de não-Secuquinumabe, sem diferença estatística. OR de EAG e EA nos braços de Secuquinumabe foram significativamente maiores (P <0,05) Taxas de EA: 69,6%, 68,6% e 56,4% nos braços Secuquinumabe 300 mg, 150 mg e não-Secuquinumabe</p>
---	--	--	--	--	---	--



					<p>em termos de proporção de pacientes atingindo PASI90 na semana 52 e na semana 8 (SCULPTURE e STATURE, respectivamente). Para o estudo CLEAR, o desfecho secundário foi proporção de respondedores ao PASI75 na semana 4.</p> <p>SEGURANÇA Taxas de descontinuação Taxas de efeitos adversos</p>	<p>Taxa de descontinuação apresentou diferença significativa entre Secuquinumabe 300 mg e 150 mg (P <0,05) Incidências de EA e EAG foram semelhantes entre as doses 300 mg e 150 mg EA foram mais frequentes no Secuquinumabe em comparação com o ustequinumabe (P <0,01)</p>
--	--	--	--	--	---	---

Limitações: dois dos estudos pivotais não informaram quantos pacientes do grupo placebo passaram por uma segunda randomização (secuquinumabe 300 ou 150 mg) após não alcançarem o PASI esperado; o número de pacientes que continuaram usando placebo até a semana 52 foi menos de 5% do total de pacientes originalmente randomizados para esse grupo.

Comparação com terapia padrão (direta ou indireta)

Estudo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/controle	Desfechos	Resultados
<p>23. A Nast <i>et al.</i>, 2015</p> <p>Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR</p> <p>- Período da busca: estudos publicados até 05/01/2015</p> <p>- Bases consultadas: Medline, Medline in</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 25 ECRs (10 controlados por placebo, 11 controlados por placebo e tratamento ativo e 4 com pelo menos um</p>	<p>- Pacientes adultos com psoríase em placa de moderada a grave</p>	<p>- Intervenção: Acitretina, adalimumabe, apremilaste, Ciclosporina, etanercepte, éster de ácido fumárico, infliximabe, MTX, secuquinumabe ou</p>	<p>- Eficácia: orientada pelo avaliador: PASI 75, PASI 90 e PGA 0/1 Orientada pelo paciente: DLQI</p> <p>- Segurança: Pelo menos um evento adverso: não</p>	<p>Comparação com o Placebo Não foram encontrados estudos controlados com placebo para terapias convencionais que preenchessem os critérios de inclusão</p> <p>PASI 75 A razão de risco combinado (RR) mostra superioridade dos biológicos e do apremilaste em comparação com o placebo em relação à sua resposta PASI 75 na semana 28.</p>



<p>Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis (37)</p>	<p>Process, Embase e Cochrane</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR utilizando tratamento sistêmico convencional e biológico para psoríase em doses comumente usadas. Estudos deveriam ter pelo menos um parâmetro de eficácia e segurança</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de tratamentos sistêmicos a longo prazo para psoríase em placas de moderada a grave</p>	<p>tratamento ativo como controle).</p> <p>- Número de participantes: 11.279 (31% eram mulheres)</p>		<p>ustequinumabe em doses comumente usadas</p> <p>Controle:</p> <p>- Tempo de uso: 24-18 semanas</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado</p>	<p>foram encontradas diferenças entre adalimumabe e placebo no número de pacientes com pelo menos um EA (RR 1,04 [IC 95%: 0,93, 1,16] e entre infliximab e placebo (RR 1,15 [95% IC 0,99, 1,34].</p> <p>Pelo menos um evento adverso sério: em comparação com o placebo, não foram observadas diferenças nos riscos de EAS para adalimumab (RR 0,75 [IC 95% 0,14, 3,95]), etanercept 50 mg uma vez por semana (RR 0,64 [IC 95% 0,11, 3,70]) e infliximab (RR 2,16 [IC 95% 0,65, 7,17], I² = 0%).</p> <p>Suspensão da droga por evento adverso: em comparação com o placebo, não foram encontradas diferenças estatisticamente</p>	<p>infliximabe (13,07; 95% (CI): 8,60–19,87) secuquinumabe (11,97; 95% CI: 8,83–16,23) ustequinumabe (11,39; 95% CI: 8,94– 14,51) adalimumabe (8,92; 95% CI: 6,33–12,57) etanercepte (8,39; 95% CI: 6,74–10,45) apremilaste (5,83; 95% CI: 2,58–13,17)</p> <p>Comparativos Ativos</p> <p>Estudos de cabeça-a- cabeça com comparativos ativos mostraram eficácia superior de secuquiumabe e infliximabe vs etanercepte e do infliximabe versus metotrexato.</p> <p>Etanercepte 50 mg 2x por semana versus infliximabe 5 mg/kg. O etanercepte foi inferior ao infliximab com base no PASI 75 (RR 0,48 (IC 95%: 0,26-0,89); qualidade moderada</p> <p>Etanercepte 50 mg 2x por semana/ 1x por semana versus secuquinumabe 150-300 mg por mês. Secuquinumabe 150 mg foi superior com base no PASI 75 (RR 0,80 (IC 95%: 0,72 - 0,89), qualidade moderada), PASI 90 (RR 0,67 (IC 95%: 0,57 – 0,79), de alta qualidade) e PGA 0 / 1 (RR 0,74 (95% CI: 0,64-0,86), qualidade moderada)</p> <p>Secuquinumabe 300mg foi superior ao etanercepte com base no PASI 75 (RR 0,72 (IC 95%: 0,65- 0,79), qualidade moderada), PASI 90 (RR 0,54 (IC 95%: 0,46- 0,63), alta qualidade) e PGA 0/1 (RR 0,61 (IC 95%: 0,53-0,69), alta qualidade</p> <p>MTX 15-20 mg por semana. Versus infliximabe 5 mg/kg O MTX foi inferior ao infliximabe no tratamento a longo prazo com base no PASI 75 (RR 0,40 (IC 95%: 0,33-0,49)), PASI 90 (RR 0,29 (IC 95%: 0,21-0,41)) e PGA 0/1 (RR 0,38 (IC 95%: 0,31-0,48), qualidade moderada para todos os resultados)</p> <p>MTX e infliximabe mostraram uma redução percentual em DLQI de 62% e 84%, respectivamente.</p> <p>A partir da evidência disponível, infliximabe,</p>
---	---	--	--	---	--	--



					significativas na retirada devido a EA no tratamento a longo prazo para adalimumab (RR 0,87 [IC 95% 0,24, 3,23]), etanercept 50 mg (RR 0,32 [95% IC 0,07, 1,53])e infliximab (RR 1,38 [IC 95% 0,55, 3,46]).	secuquinumabe e ustequinumabe são os tratamentos de longo prazo mais eficazes. Parâmetros de segurança: não foram observadas diferenças entre adalimumabe, etanercepte ou infliximabe versus placebo.
Limitações: na maioria dos estudos de longo prazo, os grupos placebo foram interrompidos após a indução; a avaliação quanto a segurança continua sendo um desafio, fazendo com que o relato precise ser mais padronizado; entre os biológicos, os dados relatados em publicações sobre ustequinumabe e secuquinumabe não eram adequados para analisar os desfechos de segurança predefinidos, e as conclusões sobre possíveis danos baseados nesses parâmetros não puderam ser verificadas; o risco de vieses entre os estudos incluídos foi parcialmente heterogêneo (risco baixo ou incerto).						