

Propostas de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Parecer Técnico Científico de Humira® (adalimumabe) para o tratamento de Psoríase Moderada a Grave, refratários a terapia padrão (fototerapia e sistêmicos – metotrexato, acitretina, ciclosporina).

Ciclo de Atualização do ROL ANS 2019-2021

Abril de 2019

Sumário

SUMÁRIO EXECUTIVO	5
BLOCO III – PROBLEMA DE SAÚDE - PSORÍASE – DOENÇA SISTÊMICA, IMUNOMEDIADA	7
1. Patogenia da Psoríase	7
2. Tipos de Psoríase	9
3. Avaliação da Gravidade	11
4. Impacto da Psoríase	13
5. Prevalência da psoríase no Brasil	14
6. Tratamento para Psoríase Moderada a Grave	15
• Fototerapia (PUVA)	16
• Metotrexato.....	17
• Ciclosporina.....	18
• Acitretina	18
• Biológicos	19
7. Adalimumabe – imunobiológico para o tratamento da psoríase moderada a grave 20	
• Posologia e forma de administração.....	20
• Principais Estudos Pivotalis.....	20
8. Diretrizes Clínicas e Consensos Internacionais.....	26
• Guideline Britânico.....	26
• Guideline Espanhol.....	27
• Guideline da Academia Americana de Dermatologia	28
• Guideline Francês.....	28
9. Avaliação de Outras Agências de ATS.....	28
BLOCO V – TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR).....	30
BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	31

10.	Revisão Sistemática da Literatura - Adalimumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave.....	31
•	Objetivos	31
•	Métodos.....	31
•	Estratégia de Busca.....	31
•	Crítérios de seleção e exclusão dos artigos	33
•	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	33
•	Descrição dos estudos selecionados	34
11.	Outras Evidências - Eficácia e Segurança de Adalimumabe.....	39
•	Efetividade.....	39
•	Sobrevida de adalimumabe (<i>drug survival</i>)	41
•	Dados Adicionais de Segurança	42
•	Evidências de Pacientes refratários a Terapia Sistêmica.....	45
•	Evidências a Longo Prazo	49
•	Registros de pacientes refratários à Terapia Sistêmica	53
12.	Considerações Finais - Clínico	64
	BLOCO VII – DADOS ECONÔMICOS	66
13.	Avaliação Econômica	66
•	Objetivo	66
•	População-alvo	66
•	Modelo Econômico	66
•	Perspectiva da análise.....	66
•	Horizonte temporal	66
•	Tipo de análise econômica	67
•	Mensuração de parâmetros	67
•	Custo do Tratamento	68
•	Resultados	69
•	Análise de sensibilidade determinística	69

14.	Análise de Impacto Orçamentário.....	70
•	População Elegível	70
•	Custo de Tratamento	72
•	Impacto Orçamentário	73
CONCLUSÃO.....		76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		77

SUMÁRIO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso de adalimumabe é eficaz e seguro para o tratamento de Psoríase Moderada a Grave em pacientes adultos?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (X) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A psoríase é uma doença crônica, sistêmica e inflamatória que afeta principalmente a pele. Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, sendo a principal delas a artrite psoriásica, mas também o alcoolismo, a depressão, a obesidade, o diabetes melito, a hipertensão arterial, a síndrome plurimetabólica, a doença inflamatória intestinal são mais prevalentes nestes pacientes (1). De acordo com o Consenso Brasileiro de Psoríase, o tratamento da psoríase depende da forma clínica da doença, da gravidade e extensão, da idade, sexo, escolaridade e das condições do paciente, sendo, portanto, individualizado para cada doente. Diversos pacientes com psoríase moderada a grave não respondem ao tratamento com terapia padrão (fototerapia, acitretina, ciclosporina e metotrexato), demonstrando a necessidade médica não atendida e, portanto, a inclusão de adalimumabe no tratamento destes pacientes.

População-alvo: Pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que falharam aos tratamentos convencionais (fototerapia e terapia sistêmica).

Tecnologia: Humira® (adalimumabe)

Comparadores: Qualquer outro tratamento ativo padrão (ex.: metotrexato, acitretina, ciclosporina, fototerapia). Comparador econômico: Fototerapia (único procedimento de cobertura obrigatória no ROL ANS indicado para psoríase).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida em março de 2019 e identificou nas bases de dado MEDLINE via Pubmed. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Foi utilizado limite temporal de 5 anos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram encontrados 169 estudos, sendo considerados elegíveis e descritas 4 metanálises e revisões sistemáticas. Uma

metanálise conduzida pela Cochrane, que analisou 109 estudos com comparação direta e indireta entre biológicos, terapias convencionais e placebo, demonstrou que as metanálises envolvendo comparações indiretas comprovam a maior eficácia nas taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 dos agentes imunobiológicos na comparação tanto com placebo quanto com os agentes sistêmicos convencionais, sem que se observe um maior risco de eventos adversos graves, na comparação com placebo, nos estudos com período de observação entre 8 e 24 semanas.

De acordo com o Estudo Champion (estudo Pivotal de adalimumabe), em 16 semanas, 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram melhora maior ou igual a 75% na pontuação PASI (PASI 75), comparado a 35,5% dos pacientes em uso de metotrexato e 18,9% em uso de placebo. A resposta PASI 100 foi atingida por 16,7% dos pacientes em uso de adalimumabe, 7,3% dos pacientes em uso de metotrexato e 1,9% daqueles em uso de placebo. A resposta ao adalimumabe foi rápida, com 57% de melhora média no escore PASI observada após 4 semanas do início do tratamento.

Resumo dos resultados de outras evidências: Em relação aos dados de longo prazo, uma revisão sistemática da literatura com metanálise de estudos de mundo real, incluindo 37 estudos com 32.631 pacientes, avaliou a sobrevida do tratamento com 4 imunobiológicos e demonstrou uma sobrevida de 41% em 4 anos. Foram avaliados dados de até 9 anos de tratamento com adalimumabe, apresentando resultados consistentes com a eficácia em longo prazo e com a boa tolerabilidade já demonstradas em ensaios clínicos e estudos observacionais prévios.

Avaliação por outras agências de ATS:

CONITEC – Brasil	(X) Favorável () Desfavorável
NICE – Reino Unido	(X) Favorável () Desfavorável
CADTH – Canadá	(X) Favorável () Desfavorável
PBS – Austrália	(X) Favorável () Desfavorável

Síntese de informações econômicas: A análise de custo-efetividade (custo por respondedor) indica um custo por respondedor incremental de R\$ 62.411,82 no desfecho PASI 75 em comparação com a fototerapia, cujo custo por respondedor foi de R\$ 17.542,37 para o mesmo desfecho. Estes resultados foram validados em análise de sensibilidade. Já a análise de impacto orçamentário com base na epidemiologia apresentou um impacto incremental no primeiro ano de R\$ 81,7 milhões e no quinto ano de R\$ 84,6 milhões.

BLOCO III – PROBLEMA DE SAÚDE - PSORÍASE – DOENÇA SISTÊMICA, IMUNOMEDIADA

1. Patogenia da Psoríase

A psoríase é uma doença crônica, sistêmica e inflamatória que afeta principalmente a pele. Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, sendo a principal delas a artrite psoriásica, mas também o alcoolismo, a depressão, a obesidade, o *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, a síndrome plurimetabólica e a doença inflamatória intestinal são citados como mais prevalentes nestes pacientes. (1)

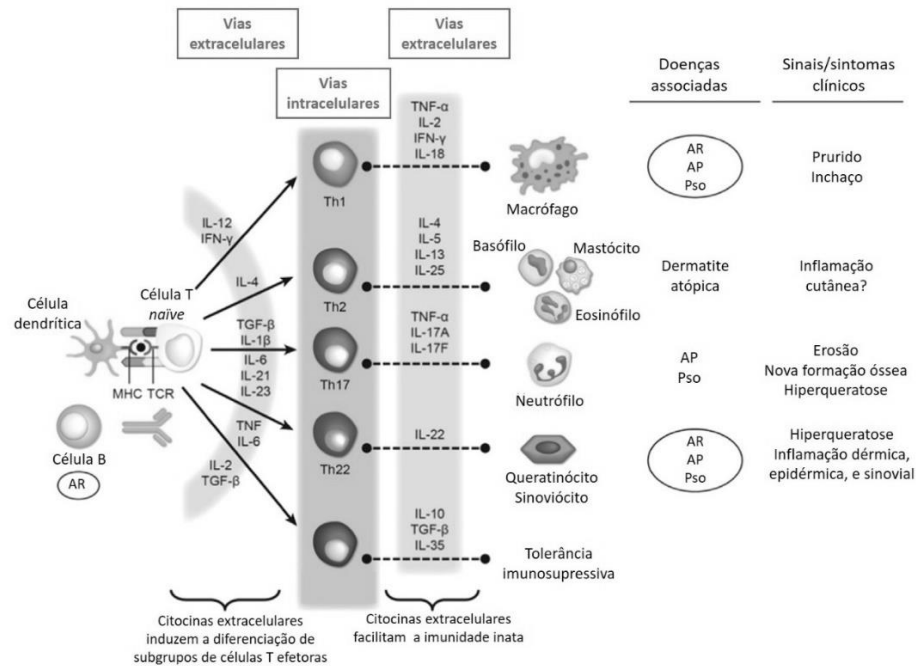
Os mecanismos envolvidos na deflagração da psoríase envolvem os sistemas imunes inato e adaptativo. A ocorrência da doença depende da predisposição genética e da influência de diversos fatores ambientais, que podem levar ao seu desenvolvimento ou agravamento. (2,3)

O surgimento da psoríase ocorre secundariamente à interação entre imunidades inata e adaptativa, que associam-se à inflamação e à proliferação dos queratinócitos. (4,5) Os principais mediadores inflamatórios aumentados nesta doença são: interferon- γ , fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-12, IL-22 e IL-23. Ocorre predomínio de resposta crônica de células T efectoras, principalmente do tipo Th1, nas regiões afetadas. (6,7) As citocinas IL-17 e IL-22, por sua vez, são as principais responsáveis por manter o estado inflamatório e propiciar a proliferação epidérmica. (4,5,8)

De modo geral, observa-se uma interdependência da epiderme e do infiltrado inflamatório dérmico, bem como um equilíbrio entre as imunidades inata e adquirida. As quimiocinas produzidas pelos queratinócitos na epiderme atuam em ambos os sistemas, estimulando células dendríticas, neutrófilos e outros mediadores, como células T. Queratinócitos também liberam citocinas e fatores de crescimento, levando à expressão alterada de genes e hiperplasia regenerativa, e também à indução de moléculas de adesão nos queratinócitos pelas células T. As citocinas derivadas do sistema imune atuam nos queratinócitos para induzir os genes inflamatórios ou aumentar a proliferação. Ao mesmo tempo, as moléculas da imunidade inata e adquirida também interagem no tecido linfóide da derme psoriásica. (9)

Alguns estudos indicam que doenças autoimunes são mais frequentes entre os pacientes com psoríase do que na população geral, e que diversas doenças inflamatórias autoimunes resultam do desarranjo em múltiplas vias de citocinas. (10,11) Algumas dessas citocinas aparentemente desempenham funções comparáveis entre as doenças, sugerindo que uma cascata inflamatória sistêmica subjacente poderia ser responsável por vários estágios das doenças. (12) O estudo de Robinson *et al.*, de 2006 (13), apoia a hipótese da ocorrência concomitante de doenças imunomediadas por consequência da produção excessiva de uma citocina comum, mostrando que indivíduos com uma doença imunomediada possuem risco significativamente maior de apresentarem outra doença imunomediada. (10) Dados da literatura mostraram que a psoríase está associada com uma maior prevalência de artrite reumatoide, doença celíaca, esclerose múltipla, colite ulcerativa e doença de Crohn. (14)

A psoríase também apresenta características clínicas semelhantes e diferentes das observadas para artrite psoriásica e artrite reumatoide. Isto provavelmente se deve a uma heterogeneidade genética subjacente, com alguns genes implicados na patogênese comum, e outros contribuindo para a patogênese diferente de cada doença. (15) Estudos sugerem que cada patologia surge por meio de vias de sinalização integradas e complexas que afetam diferentes componentes do sistema imunológico (16–18), e apresentam diferentes funções na patogênese de cada doença (Figura 1).



(15,19–21)

Figura 1. Células e citocinas envolvidas na patogênese da psoríase, artrite psoriásica e artrite reumatoide. Coates, 2016. (15)

AR: artrite reumatoide; AP: artrite psoriásica; IL: interleucina; IFN: interferon; Pso: psoríase; TNF: fator de necrose tumoral; TGF: fator transformador de crescimento.

A associação epidemiológica, patogênica e genética entre a doença de Crohn e a psoríase também tem sido estabelecida. (22–28) Assim como a psoríase, a doença de Crohn é mediada pela desregulação na resposta imune mediada por células Th1. (14) As associações genéticas envolvem polimorfismos que afetam a ligação na região promotora do TNF- α . (29–34) Uma possível atuação do fator regulatório do interferon 5 (IRF5) também tem sido descrita. (35,36)

2. Tipos de Psoríase

A psoríase se manifesta clinicamente, na maioria das vezes, por placas eritemato-descamativas, bem delimitadas, muitas vezes pruriginosas, podendo ser dolorosas, sobretudo em áreas de traumas constantes na pele (cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra) (1). O tamanho e o número das placas são variáveis, podendo haver acometimento difuso de toda a pele. Em 50% a 80% dos casos, são identificadas alterações ungueais, como onicólise e depressões cupuliformes. (48)

Psoríase em placas: observada em quase 90% dos pacientes, com diferentes graus de gravidade e variadas evoluções.

As placas podem ser pequenas, de poucos centímetros, ou grandes, tomando área extensa da região afetada. Pode ocorrer regressão da lesão de forma espontânea ou secundária ao tratamento.

As áreas mais afetadas são cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região lombo-sacra e cicatriz umbilical.

No couro cabeludo, é afetada com maior frequência a região retroauricular, sendo também comuns as placas no pavilhão auricular. Podem ocorrer lesões genitais. Lesões em mãos costumam apresentar alta dificuldade terapêutica.

A psoríase estável do adulto pode sofrer surtos de agudização, com disseminação das lesões. As causas de piora mais comumente identificadas são tratamentos tópicos intempestivos, queimadura solar, suspensão de corticoterapia sistêmica e uso de

drogas que pioram psoríase, como lítio, cloroquina, betabloqueadores e anti-inflamatórios não-hormonais.



Outros padrões clínicos que a doença pode apresentar:

- **Psoríase invertida:** lesões localizadas em áreas intertriginosas, nas quais predomina o eritema e há pouca ou nenhuma descamação.
- **Psoríase em gotas:** pequenas pápulas eritematodescamativas, predominantes no tronco e raiz dos membros, que ocorrem, geralmente, em adolescentes ou adultos jovens, muitas vezes, após quadros infecciosos estreptocócicos.
- **Psoríase eritrodérmica:** acometimento de mais de 90% da superfície corporal, de caráter subagudo ou crônico, associado a comprometimento do estado geral. Pode ocorrer por exacerbação da psoríase em placas ou pustulosa generalizada e, raramente, como manifestação inicial da doença.
- **Psoríase pustulosa:**
 - **Generalizada (von Zumbusch):** quadro generalizado de pústulas estéreis, com febre e comprometimento do estado geral. Na maioria das vezes, apresenta-se em doente com psoríase em

placas após exposição a fatores de piora como hipocalcemia, interrupção de corticoterapia sistêmica, infecção e terapia tópica intempestiva. Dado o comprometimento de vários órgãos, pela liberação de mediadores inflamatórios em grande quantidade, essa apresentação da psoríase pode levar a quadros de choque, septicemia e morte.

- **Generalizada na gravidez:** em gestantes, como episódio primário ou como evolução da psoríase em placas, com ou sem hipocalcemia.
- **Palmopantar:** quadro crônico, limitado às palmas e/ou plantas, que pode se manifestar com a presença predominante de pústulas estéreis.
- **Outras formas menos frequentes:** acrodermatite contínua de Hallopeau.
- **Psoríase artropática ou artrite psoriásica:** artrite soronegativa, encontrada em 10 a 40% dos doentes de psoríase, que geralmente afeta as articulações das mãos, pés e, mais raramente, os tornozelos e os joelhos (mono ou oligoartrite assimétrica). Em menor número de casos, a artropatia pode se manifestar como poliartrite simétrica (artrite reumatoide-símile), espondiloartrite ou artrite mutilante.

3. Avaliação da Gravidade

Para avaliação da gravidade da doença, o instrumento geralmente utilizado é o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que permite estratificar a gravidade da psoríase em leve ($PASI \leq 10$) e moderada a grave ($PASI > 10$). Este instrumento tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam eficácia dos tratamentos para psoríase.

O cálculo do PASI é realizado com a soma dos resultados obtidos por meio da quantificação dos parâmetros avaliados, que são eritema, descamação, infiltração e área corpórea acometida (Tabela 1). (47,48)

A escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação, segue a seguinte pontuação: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (intenso) e 4 (muito intenso). A pontuação referente à avaliação da área acometida foi padronizada como 1 (menor 10%), 2 (entre 10 e 30%), 3 (entre 30% e 50%), 4 (entre 50% e 70%), 5 (entre 70% e 90%) e 6 (maiores que 90%).

Tabela 1. Cálculo do PASI. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. (48)

Unidade	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	x % área Corpórea	Produto	X Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
Membros Superiores	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
Membros Inferiores	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
Total								0 a 72

Com a utilização do PASI, informações de registros clínicos relativos a um mesmo paciente, em períodos distintos, podem ser obtidas e, além disso, o percentual de melhora ou do comportamento evolutivo do paciente em resposta ao tratamento pode ser calculado, para que sejam avaliados resultados terapêuticos como o PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 (que correspondem a redução de 50%, 75%, 90% e 100% em relação ao PASI inicial do paciente, respectivamente).

Segundo Finlay, 2005 (49), o conceito de gravidade da psoríase inclui componentes que não podem ser mesclados em uma única pontuação. Sendo assim foi proposta uma regra denominada “regra dos 10”, na qual a doença é considerada como grave quando a avaliação realizada por meio do *Body Surface Area* (BSA), do PASI ou do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) for igual ou superior a 10. Ou seja, atender a um dos valores (PASI > 10 ou BSA >10 ou DLQI > 10), em pelo menos um dos métodos, seria o suficiente para o paciente com psoríase ser considerado grave e, portanto, candidato à terapêutica sistêmica. (48,49) Na tabela abaixo são apresentadas as principais características dessas três ferramentas:

Instrumento	Características	Cálculo
<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI) (47,48)	<ul style="list-style-type: none"> • Permite estratificar a gravidade da psoríase em leve (PASI ≤ 10) e moderada a grave (PASI >10); • Tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam eficácia dos tratamentos para psoríase; 	<ul style="list-style-type: none"> • Soma dos resultados obtidos através da quantificação dos parâmetros avaliados, que são eritema, descamação, infiltração e área corpórea acometida.

	<ul style="list-style-type: none"> • Permite definir se houve efeito “rebote” após determinado tratamento; • Permite avaliar resultados terapêuticos através de parâmetros como o PASI 50 e PASI 75: <p>- Redução de 50% e 75%, respectivamente, em relação ao PASI inicial do paciente</p>	
Body surface area (BSA) (48)	<ul style="list-style-type: none"> • Considera apenas a área corporal comprometida pela psoríase em placas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Considera que a palma da mão do paciente, com os dedos unidos, correspondente a 1% da superfície corporal total; • Portanto, se o paciente tem o equivalente a 10 palmas da mão de área comprometida, ele teria BSA 10.
Dermatology life quality index (DLQI) (50,51)	<ul style="list-style-type: none"> • É a repercussão de enfermidades dermatológicas na qualidade de vida do paciente; • O questionário é autoaplicável, podendo ser utilizado para diversas enfermidades dermatológicas, antes e após o tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contém 10 questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente, na semana precedente; • O escore pode se situar entre os valores de 0 a 30 e, quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente, portanto, maior o grau de comprometimento de sua qualidade de vida.

4. Impacto da Psoríase

Além da artrite psoriásica, já foram associadas à psoríase condições como a doença de Crohn, a uveíte e os distúrbios psicossociais. Nos últimos anos, a síndrome metabólica, como um todo e seus componentes isolados (a hipertensão arterial, a obesidade abdominal, o *diabetes mellitus* tipo II e a dislipidemia), têm sido associados à psoríase, especialmente em quadros mais graves (48). Estudos recentes evidenciaram maior prevalência de doença hepática gordurosa não-alcoólica e de disfunção erétil secundária à aterosclerose pélvica incipiente, que, inclusive, é preditora de doença cardiovascular futura (48).

Essas associações, verificadas especialmente nos casos de psoríase moderada a grave, são significativamente maiores que as encontradas na população geral. O conhecimento de tais associações determina uma nova postura do dermatologista frente à doença.(48)

O impacto da psoríase na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQL) reportado por pacientes são comparáveis a doenças como câncer, artrite, distúrbios cardiovasculares, diabetes e depressão, tanto no aspecto físico quanto no emocional (1).

Em um estudo caso-controle desenvolvido no Brasil, por exemplo, observou-se uma maior incidência de depressão, aumento da circunferência abdominal, sobrepeso, obesidade e tabagismo entre os pacientes com psoríase quando comparado ao grupo controle. (43)

A associação da psoríase com uma variedade de fatores de risco cardiovasculares, incluindo tabagismo, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica é considerada bem estabelecida. A relação mais evidente entre a psoríase e as doenças cardiovasculares é o provável processo inflamatório comum existente na doença de pele e na aterosclerose, pois ambas são mediadas por células Th1, com a concomitante supressão de células T regulatórias, resultando em hiperatividade das células Th1 e Th17. Curiosamente, o tratamento com agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), como adalimumabe, apresentou efeitos benéficos na função endotelial e na rigidez vascular. (14) Dados da literatura mostraram que pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica apresentaram maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e mortalidade cardiovascular no geral. Além disso, doença cardiovascular configura a causa mais comum de morte entre pacientes com psoríase. (6,44,45)

Diversas condições psiquiátricas e psicológicas vêm sendo associadas à psoríase, como casos de transtorno de ansiedade, baixa autoestima, crises depressivas, disfunção sexual e ideação suicida. Dados da literatura indicam que mais de 80% dos pacientes com psoríase sofrem de comorbidades psiquiátricas. (3,14,45,46)

5. Prevalência da psoríase no Brasil

Estudo realizado por Romiti *et al.* (52) buscou identificar a prevalência da psoríase no Brasil por meio de inquérito telefônico realizado em residências de 26 capitais dos estados brasileiros. Um total de 8.947 moradores, de 3.002 residências, foram entrevistados. A psoríase foi reportada em 1,31% dos moradores (117), sendo 50,4% (59) homens, e com uma média de idade (desvio padrão) de 52,0 (19,4%) anos (Tabela

2). (52) As regiões brasileiras diferiram na prevalência da doença ($p=0,02$), com valores maiores no Sul e Sudeste. (52)

Tabela 2. Principais dados demográficos e prevalência de psoríase de acordo com a região geográfica do Brasil. Romiti, 2017. (52)

Região	Moradores	Gênero feminino	Idade ^a	Psoríase ^b
Sul	1238	51,2%	44,6 (21,9)	1,86% (1,11–2,51)
Sudeste	1919	56,6%	44,6 (22,1)	1,88% (1,30–2,46)
Centro-oeste	903	51,6%	37,6 (20,4)	1,00% (0,50–1,44)
Norte	1951	54,9%	36,7 (21,0)	0,92% (0,80–1,33)
Nordeste	2936	57,2%	41,1 (21,5)	1,06% (0,71–1,42)
Total	8947	55,2%	41,0 (21,5)	1,31% (1,10–1,51)

^a: média (desvio padrão) em anos; ^b: (Intervalo de confiança 95%).

O estudo APPISOT apresentou resultados preliminares de 877 pacientes com psoríase em diferentes centros dermatológicos no Brasil. Foi observado que **a frequência de pacientes com psoríase moderada a grave** variou consideravelmente de acordo com o critério de gravidade, variando de 9,1% ($n=80$, se $BSA>10$ e $PASI>10$ e $DLQI>10$), 15,6% ($n=137$, se $BSA>10$ ou $PASI>10$ e $DLQI>10$) a 49,5% ($n=434$, se $BSA>10$ ou $PASI>10$ ou $DLQI>10$), com **taxa média de 18,2%**. (53)

6. Tratamento para Psoríase Moderada a Grave

De acordo com o Consenso Brasileiro de Psoríase, o tratamento da psoríase depende da forma clínica da doença, da gravidade e extensão, da idade, sexo, escolaridade e das condições do paciente, sendo, portanto, individualizado para cada doente.

Na psoríase moderada a grave, a fototerapia deve ser a primeira opção terapêutica. Em caso de falha terapêutica, deve-se alçar mão das terapias sistêmicas padrão (ciclosporina, metotrexato e acitretina). Caso o paciente venha a apresentar falha também a essas terapias, é indicado o uso de medicamentos imunobiológicos, conforme o fluxograma abaixo presente no Consenso da SBD (Figura 2). (48)

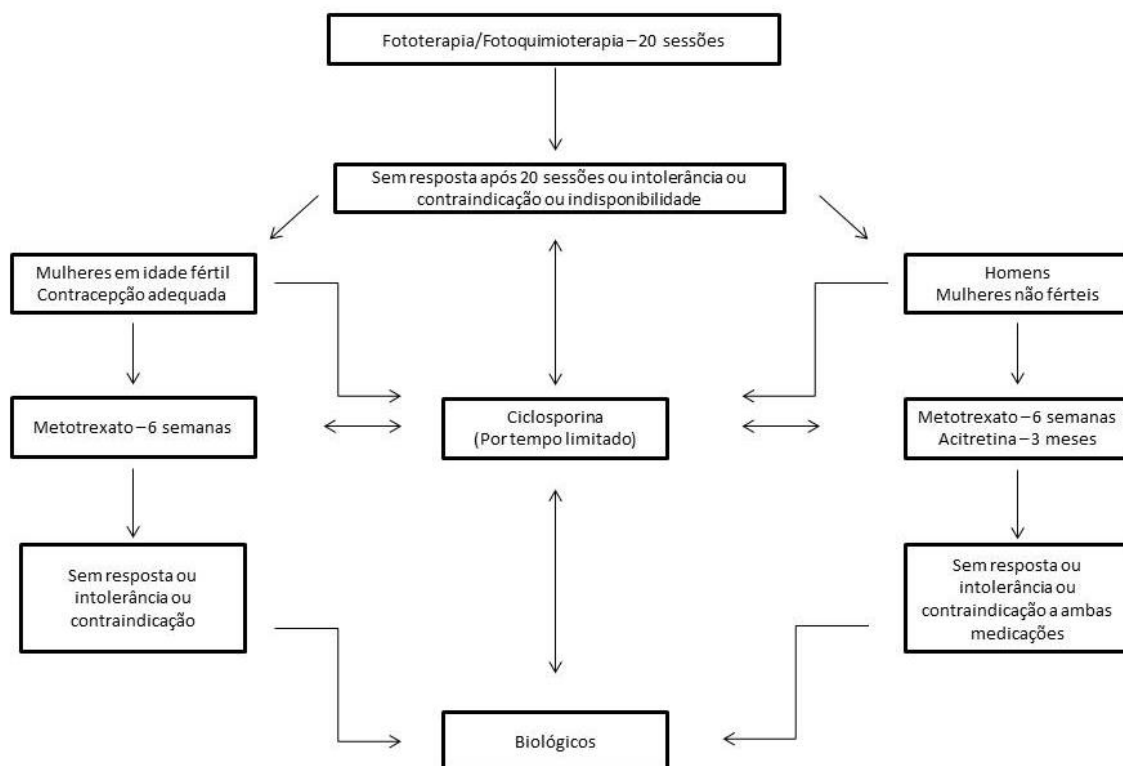


Figura 2. Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. (48)

- **Fototerapia (PUVA)**

O tratamento com PUVA é realizado através da associação de psoralênico e irradiação de UVA originária de lâmpadas que emitem comprimentos de ondas entre 320 a 400 nm. Psoralênico é o termo usado genericamente para descrever compostos chamados furocumarínicos, encontrados em plantas. São substâncias que, estimuladas pela radiação UV, ligam-se às bases pirimidínicas do DNA celular, de tal sorte que iniciam reações fotoquímicas na pele. (48)

Uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da fototerapia demonstrou que a taxa de eficácia da terapia com PUVA foi de 73% em PASI 75 (IC: 95%, 56-88). (89)

Contudo, aspectos relacionados à segurança precisam ser observados no tratamento a longo prazo com PUVA. Um estudo observacional prospectivo de 30 anos de acompanhamento (90) incluiu 1.380 portadores de psoríase que tiveram a primeira sessão de fototerapia em 1975-1976, e os acompanhou de 1975 a 2005. No período observado, 25% da coorte teve diagnóstico de CEC (Carcinoma de Células Escamosas) e 330 (24%) desenvolveram CBC (carcinoma basocelular).

Concluiu-se que a exposição a mais de 350 sessões com PUVA aumenta muito o risco de CEC. A exposição a menos de 150 tratamentos com PUVA tem, no máximo, efeitos modestos no risco de CEC. Portanto, os riscos de CEC, em pacientes tratados com PUVA a longo prazo, devem ser considerados na determinação do risco dessa terapia em relação a outros tratamentos para psoríase grave.(90)

- **Metotrexato**

O metotrexato foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 1972 para o tratamento de psoríase grave recalcitrante antes que ensaios clínicos randomizados (ECR) tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança. As diretrizes internacionais baseiam-se em recomendações de especialistas, que orientam seu uso, fundamentado na utilização tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos na psoríase cutânea, ungueal e articular (91).

Os eventos adversos (EAs) mais comumente reportados por pacientes tratados com metotrexato incluem infecções, nasofaringite e cefaleia. Em relação aos eventos adversos sérios (EASs), podem-se considerar teratogenicidade, hepatotoxicidade, insuficiência renal, mielossupressão, diarreia, estomatite ulcerativa, fibrose pulmonar e infecções oportunistas. (54)

Os EAs hepáticos são, principalmente, aqueles decorrentes do longo tempo de uso do fármaco, facilitados por condições hepáticas concomitantes, especialmente, o consumo abusivo do álcool, a terapêutica combinada com derivados retinoides e a esteatose hepática dos pacientes obesos. (55) Uma revisão sistemática desenvolvida por Montaudié *et al.*, 2011 (56), relatou que a frequência de fibrose hepática em pacientes tratados com metotrexato variou de 5,7% a 71,8%.

Adicionalmente, faz-se necessária a interrupção do tratamento em casos de aumento das transaminases de três vezes o valor normal ou surgimento de anemia, leucopenia ou plaquetopenia, elevação da creatinina, dispneia aguda, tosse seca persistente, ou aparecimento de processo infeccioso. (55)

- **Ciclosporina**

A ciclosporina é um fármaco inicialmente utilizado como imunossupressor em pacientes transplantados, tendo os primeiros resultados com psoríase datados de 1979 (91). Em relação à eficácia, a resposta PASI 75 foi alcançada em 50-70% dos pacientes com doses entre 2,5-5,0 mg/kg/dia e a resposta PASI 90 em 30-50%, após 12 semanas de uso. (91) A ciclosporina deve ser suspensa nos pacientes que falham com doses máximas após 6 semanas de tratamento. (91)

Apesar de efetivo, o tratamento com a ciclosporina tem sua utilização limitada pelo risco de desenvolvimento de EAs graves (8,57,58). A insuficiência renal é a principal limitação ao tratamento contínuo, por isso, sua prescrição é recomendada por até um ou dois anos no máximo, com monitoramento contínuo para detectar sinais de aumento de toxicidade, especialmente a diminuição da função renal. Segundo a revisão sistemática de Maza *et al.*, 2011 (59), mudanças na estrutura renal, como fibrose intersticial leve a moderada, foram observadas em pacientes com psoríase tratados com ciclosporina por 1-2 anos e lesões significativas, como esclerose glomerular ou fibrose intersticial grave, foram observadas em pacientes tratados por 3 anos ou mais. Em outra revisão, Strober *et al.*, 2006 (60), reportaram que o aumento das doses utilizadas afeta a normalidade da pressão sistólica, dos níveis séricos de creatinina, ácido úrico, bilirrubina e colesterol total, além de reduzir em cerca de 20% a taxa de filtração glomerular. Além disso, sabe-se que o uso de terapias imunossupressoras, como a ciclosporina, estão associadas ao aumento no risco de desenvolvimento de câncer de pele e de tecidos linfoides. (61)

Pacientes com psoríase tratados com ciclosporina e que foram previamente submetidos a terapia com PUVA apresentam risco significativamente maior para câncer de pele não-melanoma quando comparados à população sem a doença (risco relativo 6:1). Pacientes com exposição prolongada à ciclosporina (tratamento cumulativo >2 anos) apresentaram risco significativamente maior para câncer de pele não melanoma que aqueles com curto período de exposição. (62)

- **Acitretina**

A acitretina pertence à classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A que passaram a ser utilizados para o tratamento da psoríase na década de 1980. (91) A associação de acitretina à fototerapia (radiação UVB ou PUVA) permite a utilização de menores doses tanto da acitretina como da irradiação, o que reduz a toxicidade e o potencial carcinogênico da fototerapia. (91)

O desfecho PASI 75 é alcançado em 30 a 40% dos casos mas, em geral, a melhora ocorre de forma significativa em metade dos pacientes, pois as placas se tornam menos espessas, eritematosas e descamativas. (91) A falha terapêutica ocorre em 20% dos casos. (91) É considerada um medicamento seguro com poucos eventos adversos graves a longo prazo. (91)

O aumento da dose relaciona-se com a melhor resposta terapêutica, entretanto, também é acompanhado de maior incidência de EAs. Uma das principais razões da interrupção do tratamento dá-se em função de uma piora inicial, com surgimento de novas lesões e aumento da extensão e da inflamação das lesões preexistentes, poucos dias após o início até o final do segundo mês do mesmo, com doses mais elevadas que o recomendado. (55)

Elevação dos níveis séricos de lipídeos, alterações das enzimas hepáticas, queilite, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xerofthalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, alopecia, e cefaleia são alguns dos EAs relacionados ao uso de acitretina.

- **Biológicos**

O uso de terapia biológica revolucionou o tratamento das doenças imunomediadas, como psoríase, artrite reumatoide e doença de Crohn, devido a eficácia, rápido início de ação e tolerabilidade. (37)

Além de aumentar as opções terapêuticas disponíveis para pacientes refratários à terapia sistêmica tradicional, a descoberta de que condições clínicas não relacionadas compartilham um processo de desregulação imune similar permitiu uma mudança no manejo dessas doenças. Adalimumabe, por exemplo, apresenta eficácia comprovada e resultados promissores para diferentes doenças inflamatórias imunomediadas, como doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, artrite idiopática juvenil, hidradenite supurativa, entre outras. (37)

Na próxima sessão, dados de eficácia e segurança de adalimumabe, a tecnologia em saúde proposta por meio deste Parecer Técnico Científico, são apresentados.

BLOCO IV – TECNOLOGIA EM SAÚDE

7. Adalimumabe – imunobiológico para o tratamento da psoríase moderada a grave

A tecnologia proposta para a incorporação no ROL é o adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, que se liga especificamente ao TNF α solúvel e ao transmembrânico, inibindo suas ações biológicas. O uso de adalimumabe, de acordo com esta submissão, deve ser indicado para portadores de psoríase moderada a grave que já tenham sido tratados com fototerapia e terapias sistêmicas orais (metotrexato, acitretina e ciclosporina) e tenham falhado ao tratamento – estando, portanto, sem outra alternativa terapêutica para o tratamento e controle da doença.

- **Posologia e forma de administração**

Adalimumabe: administração por via subcutânea, na dose inicial de 80 mg, via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. É possível a otimização de dose para 40 mg/semana.

- **Principais Estudos Pivotais**

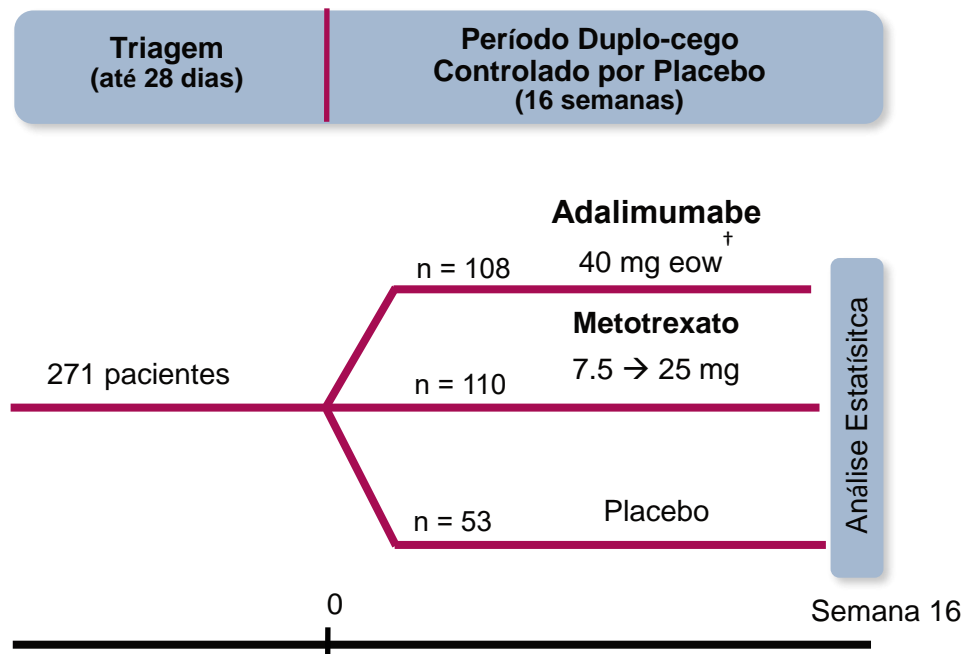
Estudo CHAMPION – Comparação direta com metotrexato

O estudo CHAMPION (65) foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança de adalimumabe versus metotrexato oral (agente sistêmico tradicional), em 271 pacientes com psoríase moderada a grave, durante 16 semanas (desfecho primário).

Foram incluídos pacientes com idade igual ou maior a 18 anos, com diagnóstico de psoríase em placas moderada a grave há pelo menos 1 ano (estável há pelo menos 2 meses), escores BSA \geq 10% e PASI \geq 10 e virgens de tratamento com metotrexato e com anti-TNF α .

Os pacientes foram divididos em três grupos: para utilizar adalimumabe 40 mg (subcutâneo) em semanas alternadas (após dose de indução de 80 mg), para o uso de

metotrexato oral (em doses de 7,5 a 25 mg por semana) ou para placebo (oral e subcutâneo), durante 16 semanas. Todos os pacientes receberam ácido fólico, na dose de 5 mg por semana. A figura 4 apresenta o desenho do estudo Champion.



[†] Dose de indução 80 mg (sem 0), 40 mg em semanas alternadas

[‡] Desfecho Primário: Porcentagem de pacientes que atingem resposta PASI 75 na semana 16

Figura 4. Desenho do Estudo Champion (65)

O desfecho primário analisado foi a obtenção de resposta PASI 75 na semana 16.

Após 16 semanas, 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram melhora maior ou igual a 75% na pontuação PASI (PASI 75), comparado a 35,5% dos pacientes em uso de metotrexato e 18,9% em uso de placebo. A resposta PASI 100 foi atingida por 16,7% dos pacientes em uso de adalimumabe, 7,3% dos pacientes em uso de metotrexato e 1,9% daqueles em uso de placebo. A resposta ao adalimumabe foi rápida, com 57% de melhora média no escore PASI observada após 4 semanas do início do tratamento.

Os eventos adversos observados foram similares entre os diferentes grupos tratados (reportados em 73,9% dos pacientes do grupo com adalimumabe, 79,2% do grupo com placebo e 81,8% do grupo com metotrexato), sendo que os eventos que levaram à descontinuação do tratamento foram relatados com maior frequência no grupo tratado com metotrexato, sobretudo devido a alterações hepáticas. A maioria dos eventos

adversos relatados foram leves a moderados e não houve reporte de nenhuma infecção grave.

Em conclusão, após 16 semanas, o adalimumabe demonstrou eficácia significativamente superior e melhora mais rápida da psoríase quando comparado tanto com o metotrexato quanto com o placebo.

Estudo REVEAL – Resposta Sustentada: 52 semanas

O estudo REVEAL (87) foi um ensaio clínico multicêntrico (67 centros dos Estados Unidos e 14 do Canadá), randomizado, duplo-cego, que incluiu 1.212 pacientes portadores de psoríase moderada a grave, com o objetivo avaliar a eficácia clínica e a segurança de adalimumabe para psoríase moderada a grave em pacientes adultos e também investigar o uso contínuo da terapia versus o uso intermitente, durante 52 semanas.

Foram incluídos pacientes com idade igual ou maior a 18 anos, com diagnóstico de psoríase em placas moderada a grave há pelo menos 6 meses, escores BSA $\geq 10\%$ e PASI ≥ 12 e virgens de tratamento com anti-TNF α .

Na primeira fase do estudo (período A), os pacientes foram divididos, randomicamente, em dois grupos: para utilizar adalimumabe 40 mg em semanas alternadas (após dose de indução de 80 mg) ou para placebo (subcutâneo), durante 16 semanas.

Os pacientes que atingiram pelo menos resposta PASI 75 na semana 16 foram elegíveis a entrar na extensão aberta do estudo, sendo tratados com adalimumabe por mais 17 semanas, da semana 16 até a semana 33 (Período B), para que fosse avaliada a resposta sustentada ao tratamento com adalimumabe.

Pacientes que mantiveram pelo menos uma resposta PASI 75 na semana 33 e que haviam sido originalmente randomizados para adalimumabe nas 16 primeiras semanas foram re-randomizados para receber adalimumabe 40 mg em semanas alternadas ou placebo por 19 semanas adicionais (Período C).

O desfecho primário analisado foi a obtenção de resposta PASI 75 na semana 16. O desfecho secundário foi a porcentagem de pacientes que perderam a resposta adequada após a semana 33 até a semana 52.

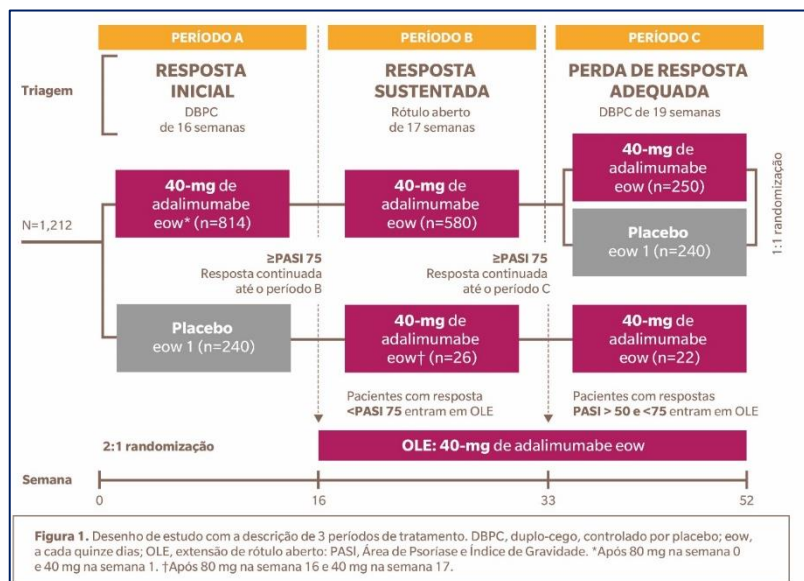


Figura 5. Desenho do Estudo Reveal (87)

Na semana 16, 71% (578 de 814) dos pacientes tratados com adalimumabe e 7% (26 de 398) dos tratados com placebo alcançaram melhora maior ou igual a 75% na pontuação PASI (PASI 75). As respostas PASI 90 e PASI 100 foram de, respectivamente, 45% e 20% no grupo tratado com adalimumabe e de 2% e 1% no grupo com placebo. A melhora média no escore PASI observada logo após 4 semanas do início do tratamento foi de 52% nos pacientes tratados com adalimumabe versus 9% naqueles em uso de placebo.

A figura 6 abaixo apresenta a evolução de um paciente randomizado no grupo adalimumabe, no período basal, na semana 4 e semana 16, o qual atingiu índice de PASI 100 na semana 16.

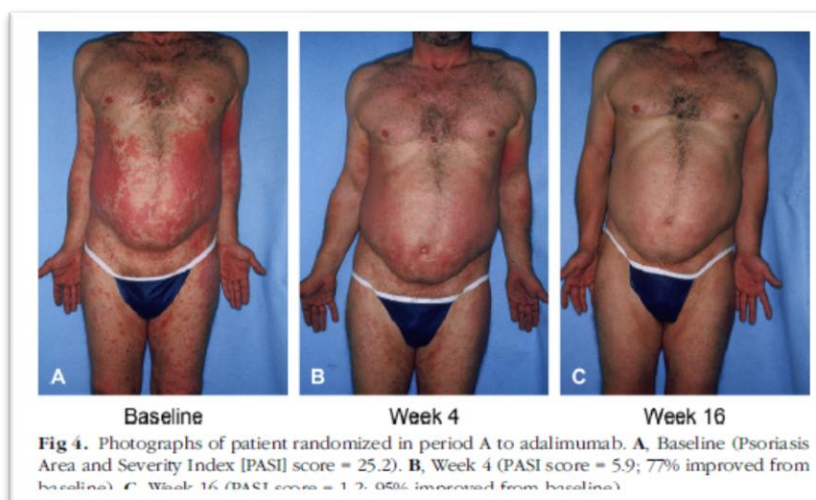


Figura 6. Evolução de paciente randomizado no braço adalimumabe (87)

Durante as semanas 33 a 52, o percentual de pacientes que estavam em tratamento com placebo e perderam a resposta adequada foi de 28%, comparado a 5% dos doentes tratados continuamente com adalimumabe.

Resposta adequada foi definida no estudo como melhora na resposta PASI maior que 50% em relação ao período inicial e aumento de pelo menos 6 pontos na pontuação PASI em relação a semana 33.

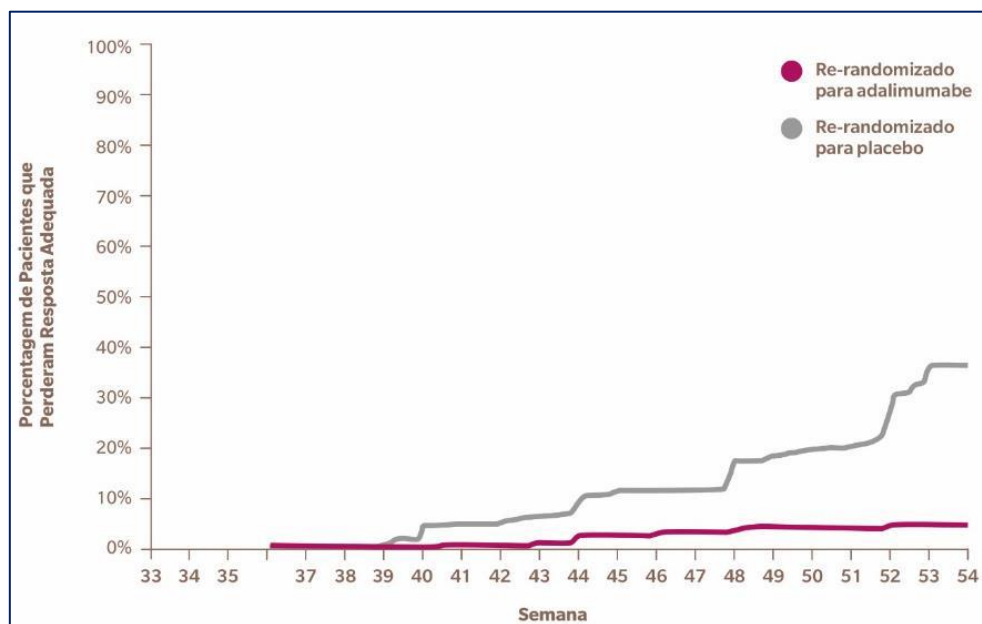


Figura 7. Porcentagem de pacientes que perderam a resposta adequada(87)

Em conclusão, o adalimumabe demonstrou ser uma terapia eficaz e segura para os pacientes com psoríase em placas moderada a grave, sendo seu uso contínuo recomendado para que as respostas obtidas sejam mantidas.

Estudo REVEAL OLE – Extensão aberta do REVEAL: 3 anos ou mais de acompanhamento

O estudo REVEAL OLE (*Open Label Extension* - extensão aberta) avaliou a segurança e a eficácia a longo prazo (durante três anos ou mais) do tratamento ininterrupto com adalimumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave provenientes do estudo REVEAL. (88)

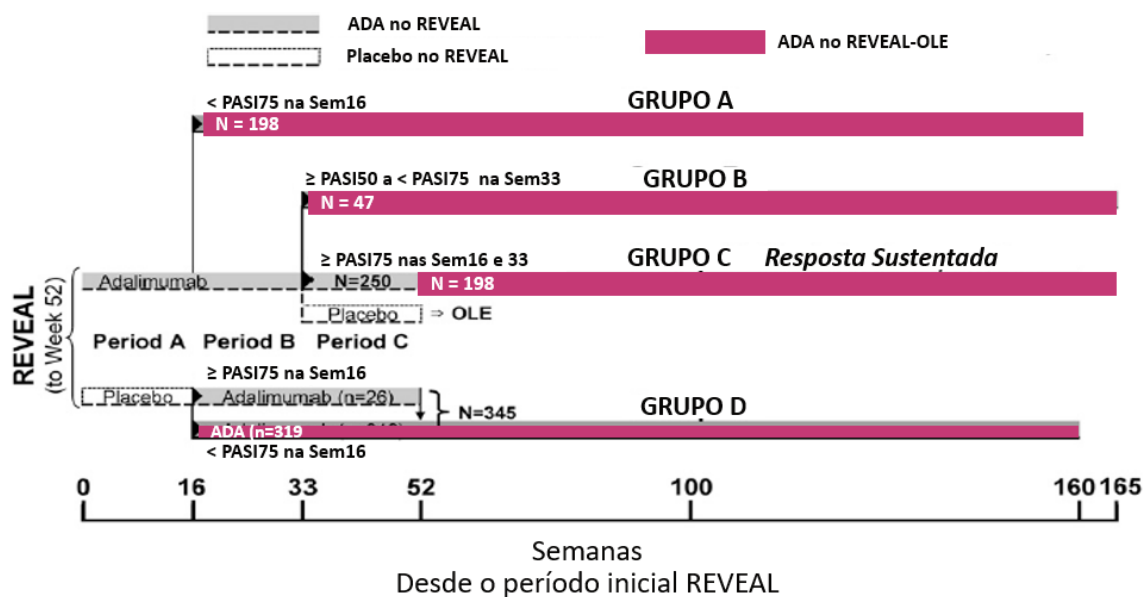


Figura 8. Desenho do Estudo REVEAL + Extensão OLE (88)

Os pacientes que receberam adalimumabe continuamente desde o período inicial foram agrupados em 4 grupos:

- **Grupo A:** Pacientes com resposta <PASI 75 na semana 16 (n= 198);
- **Grupo B:** Pacientes com resposta ≥PASI 50 e <PASI 75 na semana 33 (n= 47);
- **Grupo C:** Pacientes que foram re-randomizados para o grupo adalimumabe na semana 33 (n = 240);
- **Grupo D:** Pacientes que receberam placebo até a semana 16 e que iniciaram o uso de adalimumabe a partir de então (n= 345).

Para os pacientes que haviam obtido resposta PASI 75 durante o estudo REVEAL, a eficácia foi, no geral, mantida em 3 anos, com respostas PASI 75, 90 e 100 de, respectivamente, 83%, 59% e 33% após 100 semanas e de 76%, 50% e 31% após 160 semanas. Alguns pacientes com resposta menor que PASI 75 no estudo REVEAL foram capazes de alcançar esta resposta com a continuidade do tratamento no longo prazo.

Em relação à segurança, a taxa geral de eventos adversos diminuiu no decorrer de três anos de uso contínuo de adalimumabe. Na comparação com o estudo REVEAL, as taxas de infecções graves foram similares e a taxa de eventos que levaram à descontinuação do tratamento foram relatadas com melhor frequência.

Em conclusão, a eficácia de adalimumabe foi mantida ao longo de 3 anos ou mais de tratamento contínuo em pacientes com resposta PASI 75 inicial. A manutenção da eficácia foi ainda melhor em pacientes que obtiveram inicialmente resposta PASI 100.

8. Diretrizes Clínicas e Consensos Internacionais

Uma vez que a psoríase é uma doença crônica e imunomediada, seu manejo é realizado através de já estabelecidos fluxos de tratamento e guidelines para o melhor controle da doença.

Dessa forma, as Sociedades de Dermatologistas se reúnem a fim de, por meio de consensos, delinear o fluxo de tratamento e quais medicamentos e/ou procedimentos são indicados em cada estágio da doença. Em múltiplos consensos mundiais, o adalimumabe é um imunobiológico recomendado no tratamento da psoríase moderada a grave, como descrito a seguir.

- **Guideline Britânico**

O Guideline da Sociedade Britânica de Dermatologia (92) define como critérios mínimos de resposta ao tratamento redução de 50% na gravidade inicial (índice PASI ou porcentagem de superfície corporal acometida, se a avaliação PASI não for aplicável) e uma melhora clinicamente relevante na função social, física ou psicológica.

A terapia biológica deve ser oferecida a pacientes com psoríase extensa ou grave, refratários ou com contraindicação a tratamentos sistêmicos. Psoríase extensa é definida como acometimento de superfície corporal maior que 10% ou como índice PASI maior que 10.

Há uma sequência de escolha entre os agentes biológicos recomendada:

- Caso não haja acometimento articular: oferecer adalimumabe ou ustekinumabe e considerar secuquimumabe
- Caso haja acometimento articular: oferecer adalimumabe e considerar secuquimumabe.

Para segunda linha de terapia biológica, quaisquer terapias aprovadas devem estar disponíveis, se não houver resposta à primeira linha.

- **Guideline Espanhol**

O Guideline definido pela Academia Espanhola de Dermatologia e Venereologia, 2016, (93) define como objetivo ideal de tratamento as seguintes métricas:

- Atingir PASI 90
- $PGA \leq 1$ ou, alternativamente, acometimento de uma região mínima, controlável com tratamentos tópicos ($PGA \leq 2$ e $PASI < 5$)
- $DLQI \leq 1$
- Remissões prolongadas sem perda de eficácia
- Ausência de agravamento de comorbidades

Em relação a resposta em longo prazo (mais de 6 meses), deve-se atingir pelo menos um dos seguintes itens:

- PASI 75 ou
- $PASI < 5$ ou
- $PGA \leq 1$ ou
- $DLQI < 5$

Define-se também como critério mínimo de eficácia:

- PASI 50
- $PASI < 50$ se os pacientes estiverem satisfeitos com o tratamento
- $DLQI < 5$

O Guideline espanhol recomenda que o uso dos biológicos pode ser considerado na mesma linha de tratamento das terapias sistêmicas e fototerapia, não, necessariamente, sendo reservado aos pacientes refratários.

Recomenda também que todos os agentes biológicos aprovados para o tratamento da psoríase devem estar disponíveis para todos os pacientes elegíveis ao tratamento, sem atraso ou limitações que podem levantar problemas na equidade. Considera adalimumabe, etanercepte e ustekinumabe como primeira linha de biológicos.

- **Guideline da Academia Americana de Dermatologia**

O Guideline da Academia Americana de Dermatologia, 2018, (94) não define, explicitamente, alvos terapêuticos preferenciais ou metas de tratamento. O uso de biológicos é indicado para pacientes com doença extensa (não definida de forma explícita, mas tradicionalmente definida como acometimento >10% da superfície corporal), candidatos a tratamento com fototerapia, a tratamentos sistêmicos convencionais com metotrexato, ciclosporina ou acitretina.

Não há uma sequência a ser seguida, mas graus de recomendação pelo critério GRADE para cada um dos tratamentos indicados para psoríase, bem como não há uma determinação de preferência de uso entre os diferentes imunobiológicos.

- **Guideline Francês**

O Guideline da Sociedade de Dermatologia Francesa, 2019 (95), define como objetivo de tratamento o atingimento de:

- PASI Absoluto ≤ 3 ; ou
- DLQI 0 or 1; ou
- PASI 90 ou PASI 100

Em relação à terapia biológica recomenda-se que, na falha ou contraindicação de 2 tratamentos convencionais, incluindo metotrexato, ciclosporina e fototerapia, deve ser utilizado adalimumabe ou ustekinumabe. Em caso de falha à terapia biológica, trocar pelos mesmos adalimumabe ou ustekinumabe ou etanercepte ou infliximabe. Outra opção são os anti-IL17.

9. Avaliação de Outras Agências de ATS

Em relação à avaliação por agências de avaliação de tecnologia em saúde, as principais agências do mundo já recomendam o uso de imunobiológicos, incluindo o adalimumabe, para o tratamento de psoríase moderada a grave, conforme tabela 3:

Tabela 3. Recomendação de outras agências de ATS.

Agência	Recomendação	Critérios para biológicos
CONITEC	Favorável	<p>Paciente não respondeu às terapias sistêmicas (metotrexato, acitretina e ciclosporina) e PUVA com um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente com PASI > 10 ou DLQI > 10; • Acometimento superior a 10% da superfícies corporal; • Psoríase palmoplantar resistente a tratamentos tópicos de uso padrão, como corticosteroides de alta potência, análogo da vitamina D e queratolíticos (ácido salicílico a 5%) com uso contínuo por 3 meses; • Psoríase acometendo áreas especiais, como genitália e rosto, resistentes a medicamentos tópicos, tais como corticosteroides e análogos da vitamina D e fototerapia com uso contínuo por 3 meses; ou • Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal (onicólise ou onicodistrofia em ao menos duas unhas).
NICE	Favorável	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente com PASI > 10 e DLQI > 10 ou; • Paciente não respondeu às terapias sistêmicas (metotrexato, acitretina e ciclosporina) e PUVA ou é intolerante/tem contraindicação a esses tratamentos.
CADTH	Favorável	<p>Deve-se preencher os seguintes requisitos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BSA > 10 ou região significativa do rosto ou pés/mãos ou genitais 2. Falha ou contraindicação a metotrexato e ciclosporina 3. Falha, intolerância ou incapacidade de acesso à fototerapia
AHTA (PBS)	Favorável	<p>Deve-se preencher os seguintes requisitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente diagnosticado com psoríase em todo o corpo com lesões presentes > 6 meses desde o diagnóstico e PASI inicial* > 15; ou • Psoríase grave no rosto ou sola dos pés/ palma das mãos há pelo menos 6 meses; ou • Região da pele com placas ≥30% do que o rosto ou mãos/pés. <p>O paciente deve ter falhado a pelo menos 3 das 4 alternativas**: metotrexato, acitretina, ciclosporina e fototerapia.</p>

BLOCO V – TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

O uso da terapia biológica no tratamento da psoríase é destinado à falha da terapia padrão, sendo preconizado os seguintes tempos de tratamento para averiguação da resposta terapêutica: realização de pelo menos 20 sessões de fototerapia e, em caso de ausência de benefício clínico, uso de metotrexato por 6 semanas ou acitretina por 12 semanas ou ciclosporina por tempo limitado, exceto se contraindicações. Para a parcela de pacientes não respondedores, configura-se a necessidade de uma nova linha de tratamento, com imunobiológicos, como o adalimumabe.

Neste contexto, no qual o paciente já utilizou todo o arsenal terapêutico disponível, não há tecnologia alternativa comparável disponível no ROL ANS, estando diante de uma importante necessidade médica não atendida.

Contudo, buscando informar quais tecnologias estão disponíveis no ROL para Psoríase, bem como atender ao critério de comparador como “a principal alternativa já disponível para fins de comparação com a intervenção em proposição”, cabe ressaltar que o procedimento Fototerapia com UVA (PUVA) está contemplado no ROL ANS sob o código TUSS 20104120 para as indicações de Psoríase e Vitiligo.

As terapias sistêmicas (metotrexato, acitretina e ciclosporina), que devem preceder o tratamento com biológicos, são medicamentos de uso oral e domiciliar, categoria que está dentro das permissões de exclusão assistencial (RN 428 de 7 de novembro de 2017).

Dessa forma, com o objetivo de ancorar a avaliação da nova tecnologia em saúde, em comparação com um procedimento que já possui cobertura assistencial, definiu-se a Fototerapia como a principal alternativa já disponível para comparação com adalimumabe (classe de imunobiológicos).

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

10. Revisão Sistemática da Literatura - Adalimumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave

- **Objetivos**

O objetivo desta revisão é identificar e descrever os estudos que avaliam a eficácia e a segurança do uso de adalimumabe para pacientes adultos com psoríase moderada a grave.

- **Métodos**

Para a busca de evidências que avaliaram a eficácia e segurança de adalimumabe no tratamento da psoríase moderada a grave, uma pergunta foi desenvolvida com base no modelo PICO, apresentado na Tabela .

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com psoríase moderada a grave.
I - Intervenção	Adalimumabe.
C - Comparação	Fototerapia, metotrexato, acitretina e ciclosporina.
O - Desfechos	Eficácia e segurança.

- **Estratégia de Busca**

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed) até março de 2019. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Para as buscas, foram utilizados os termos “*Psoriasis*” e “*Adalimumab*” via vocabulário controlado MeSH para a base de dados do Pubmed e adaptada para as demais bases, de acordo com as especificidades de cada uma. Não foram utilizados limites de idioma.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na **Error! Reference source not found..**

Tabela 4. Estratégia de Busca.

ESTRATÉGIA DE BUSCA
<p>((("Psoriasis"[Mesh]) OR psoriasis[Title/Abstract] AND adalimumab [TIAB] OR adalimumab [MeSH]) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (((((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR drug class reviews [ti]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]))))))</p> <p>Filtro: últimos 5 anos; Humanos; metanalises; revisão sistemática</p>
Resultado: 169 títulos encontrados

- **Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Os seguintes critérios de elegibilidade pré-definidos foram utilizados: metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, que reportassem informações a respeito da eficácia e segurança de adalimumabe no tratamento da psoríase moderada a grave (especialmente em pacientes virgens de tratamento com terapia biológica).

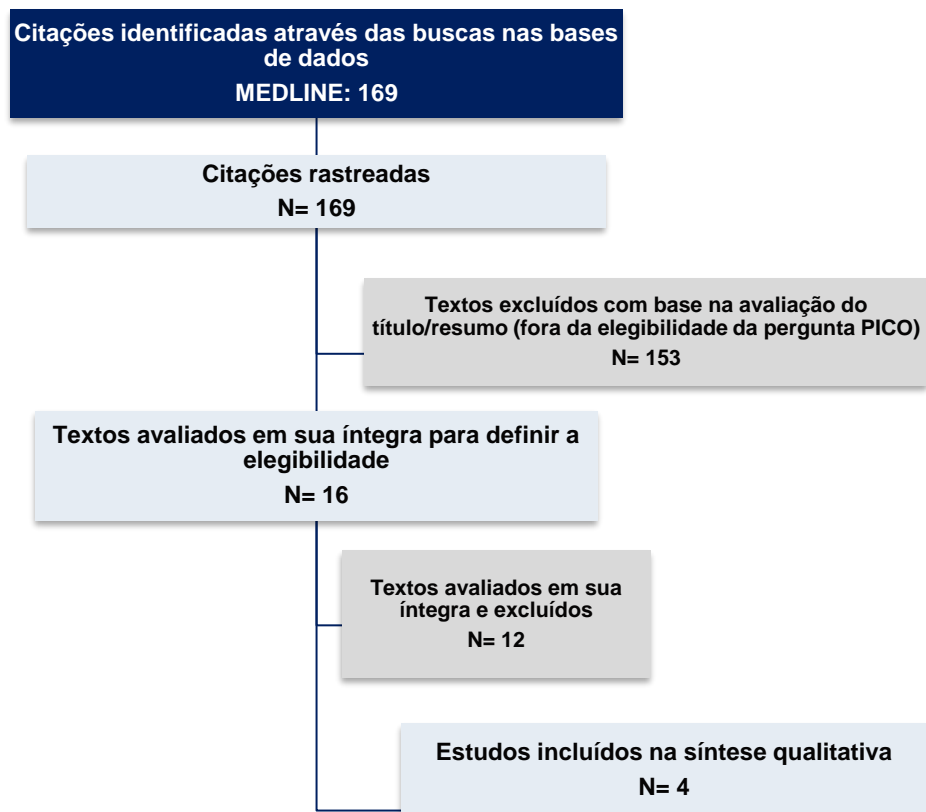
Foram selecionados apenas artigos que descreviam adalimumabe como uma opção de tratamento (podendo haver outros biológicos descritos), bem como terapias sistêmicas.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

- **Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)**

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 169 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 16 citações para leitura na íntegra. Destas, 4 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão.

Figura 9. Diagrama PRISMA: fluxo de busca, triagem e seleção de estudos



Entre os estudos avaliados na íntegra e não elegíveis para inclusão nesta revisão, os motivos de inelegibilidade foram (alguns estudos foram considerados inelegíveis por mais de uma razão):

- O estudo não é uma revisão sistemática da literatura (RS) e sim de Dados de Vida Real
 - Revisão Sistemática não avaliava as intervenções da pergunta PICO – não incluía agentes sistêmicos
 - Revisão Sistemática que englobava estudos já presentes em revisões mais recentes
- Foram selecionadas quatro revisões sistemáticas da literatura com metanálise elegíveis conforme os critérios pré-definidos.

- **Descrição dos estudos selecionados**

Sbidian 2017 et al – Revisão Sistemática Cochrane

Foram incluídos 109 estudos nessa revisão (39.882 participantes randomizados, 68% homens, todos recrutados hospitalares) (96). A idade média geral foi de 44 anos; o escore

médio geral do PASI no início do estudo foi de 20 (variação: 9,5 a 39). A maioria desses estudos foram controlados com placebo (67%), 23% foram estudos *head-to-head* e 10% foram estudos com 3 braços, sendo um comparador ativo e placebo.

Foram avaliados todos os tratamentos listados nos objetivos (19 no total). No total, 86 ensaios foram multicêntricos (entre 2 e 231 centros). Todos os ensaios incluídos nesta revisão foram limitados à fase de indução (avaliação em menos de 24 semanas após a randomização), sendo a avaliação da eficácia medida entre 12 e 16 semanas após a randomização. Em relação ao risco de viés, foi entendido que 48 estudos teriam um alto risco de viés e 61 estudos foram avaliados como de risco pouco claro ou baixo risco.

A metanálise mostrou que, **em termos de alcance do PASI 90, os tratamentos biológicos foram significativamente mais eficazes que os inibidores de pequenas moléculas e os agentes sistêmicos convencionais.**

Em relação aos outros resultados de eficácia, PASI 75 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1, os resultados foram muito semelhantes aos resultados do PASI 90.

A metanálise demonstra que o tratamento com adalimumabe apresenta probabilidade de se atingir PASI 90 14,86 vezes maior quando comparado a placebo (IC 8,93 a 24,73) e 3,73 vezes maior quando comparado a metotrexato (IC 2,25 a 6,19).

Em relação ao PASI 75, adalimumabe demonstrou probabilidade 9,08 vezes (IC 6,52 a 12,65) maior em alcançar a meta do que placebo e 2,25 vezes (IC 1,72 a 2,94) maior do que metotrexato.

Do ponto de vista de eventos adversos, a razão de risco de adalimumabe versus placebo foi de 1,02 (IC 0,60 a 1,73) e versus metotrexato, a razão de risco foi de 2,04 (IC 0,19 a 22,14).

Não foram encontradas diferenças significativas entre as intervenções avaliadas e o placebo, em termos de eventos adversos.

Por tratar-se de tratamento de uma doença crônica, reforça-se que os dados não são suficientemente relevantes, uma vez que os desfechos estão ancorados no período entre 12 a 16 semanas após a randomização.

A fim de fornecer informações de longo prazo sobre a segurança dos tratamentos incluídos nesta revisão, será necessário avaliar estudos não randomizados e relatórios pós-comercialização divulgados também pelas agências reguladoras.

Foram incluídos estudos de pacientes em tratamento sistêmicos, cuja resposta foi medida a curto prazo, geralmente em 10 a 16 semanas . Extensões de longo prazo de ensaios anteriores foram incluídos. Diferentes métodos de relato e de calculo de manutenção da resposta foram investigados, além do número de pacientes que não completaram os estudos e o impacto que isso poderia ter sobre cálculo das taxas de manutenção. Também foram comparadas as taxas de resposta relatados em estudos com pelo menos 50 semanas.

O objetivo do estudo foi avaliar respostas de tratamentos sistêmicos para psoríase em longo prazo e como estes resultados são relatados. Para tal, foi feita uma busca na literatura para identificar estudos que descrevessem a resposta a longo prazo de tratamentos sistêmicos disponíveis para psoríase. Dentro desses estudos, foram examinadas as taxas de manutenção à resposta terapêutica. Todos os estudos com dados de eficácia a longo prazo, de 24 a 244 semanas, foram considerados. 13 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise. Ao comparar medicações em 1 ano, as taxas de resposta entre os grupos em tratamento foram melhores com secuquinumabe (65,2%) e piores com apremilaste (18,7%). **Entre respondedores iniciais (em 10-16 semanas) que receberam um ano de tratamento contínuo, a manutenção foi melhor com adalimumabe (95,2%) e pior com apremilaste (61%).**

Yiu 2016 et al – Revisão Sistemática e Metanálise - Segurança Biológicos no tratamento de psoríase

Revisão sistemática da literatura com metanálise (97) investigou a relação entre o tratamento com imunobiológicos e o risco de infecções graves. A definição de infecção grave variou entre os estudos mas, quando definida, envolveu hospitalização e necessidade de terapia antimicrobiana parenteral, associação a risco à vida ou óbito ou a incapacidade significativa ou persistente.

Esta revisão incluiu dados de 30 estudos clínicos randomizados, incluindo um total de 13.359 participantes, e um estudo de coorte prospectivo controlado envolvendo 4.993 participantes (97). **A análise feita neste estudo não observou qualquer associação entre o tratamento com imunobiológicos e o risco de infecções sérias entre os**

pacientes com psoríase elegíveis para a participação em estudos clínicos randomizados (ECR) (97).

Tabela 5: Risco de infecções graves em estudos clínicos controlados que avaliam o uso de imunobiológicos para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave

Tipo de Estudo	Comparação	Resultado
ECR - Avaliação em 12 a 16 semanas (n= 24 estudos)	Imunobiológicos versus Placebo	Taxa de infecções graves de 0,3% (braço com imunobiológicos) versus 0,4% (braço com placebo) Odds Ratio= 0,71 (IC 95% 0,36 a. 1,41)
ECR - Avaliação em 20 a 30 semanas (n= 4 estudos)	Imunobiológicos versus Placebo	Taxa de infecções graves de 0,9% (braço com imunobiológicos) versus 0,4% (braço com placebo) Ods Ratio= 2,27 (IC 95% 0,45 a 11,49)
ECR - Avaliação em 12 a 16 semanas (n= 1 estudo)	Imunobiológicos versus Terapia Sistêmica	Não foram reportados eventos
Estudo de registro com comparação ajustada entre terapia com imunobiológicos e terapia sistêmica não biológica (n= 1)	Imunobiológicos versus Terapia Sistêmica (retinoides e/ou fototerapia)	Adalimumabe: Hazard Ratio= 2,52; IC 95% 1,47 a 4,34)

Rungapiromnan W *et al.* – Revisão Sistemática e Metanálise - Segurança Biológicos no tratamento de psoríase

Rungapiromnan W *et al.* (98), nessa revisão sistemática da literatura com metanálise, incluíram estudos clínicos randomizados envolvendo pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave tratados com terapia biológica e comparou-a à terapia sistêmica convencional ou ao placebo, com o objetivo de analisar se há alguma relação entre o tratamento com imunobiológicos e o risco de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por outros eventos cardiovasculares) nestes pacientes (98).

Foram incluídos 38 estudos clínicos randomizados controlados, com duração média de 12 semanas (variando entre 10 e 30 semanas) e inclusão de 18.024 pacientes. A metanálise dos dados destes estudos não mostrou qualquer relação entre o uso de imunobiológicos e o risco de eventos cardiovasculares maiores (98) – tabela 13.

Houve seis comparações principais, que incluíram: (i) quaisquer terapias biológicas versus placebo / nenhum tratamento; (ii) agentes anti-TNF vs placebo; (iii) agentes anti-

IL-17A versus placebo; (iv) agentes anti-IL-12/23 versus placebo; (v) ustekinumabe 45 mg vs. 90 mg; e (vi) secuquinumabe 150 mg vs. 300 mg. Nas primeiras quatro comparações, todas as doses licenciadas de terapias biológicas foram consideradas.

Em conclusão, as evidências existentes sugerem que terapias biológicas incluindo agentes anti-TNF, anti-IL-12/23 e anti-IL-17 não tiveram impacto significativo no risco de eventos cardiovasculares graves (MACEs) a curto prazo em pacientes adultos com psoríase em placas.

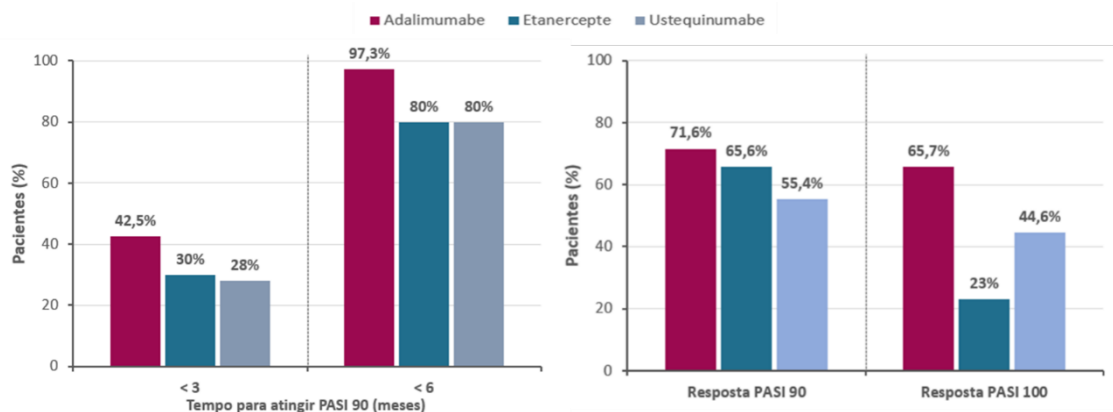
No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, dada a curta duração do acompanhamento e as características dos pacientes que participam dos ECRs. Estudos observacionais bem elaborados que envolvam um número maior de pacientes e longos períodos de exposição ao tratamento, refletindo a prática clínica de rotina, são necessários para examinar melhor o impacto das terapias biológicas no risco de eventos cardiovasculares graves (MACEs) em pacientes com psoríase.

11. Outras Evidências - Eficácia e Segurança de Adalimumabe

- **Efetividade**

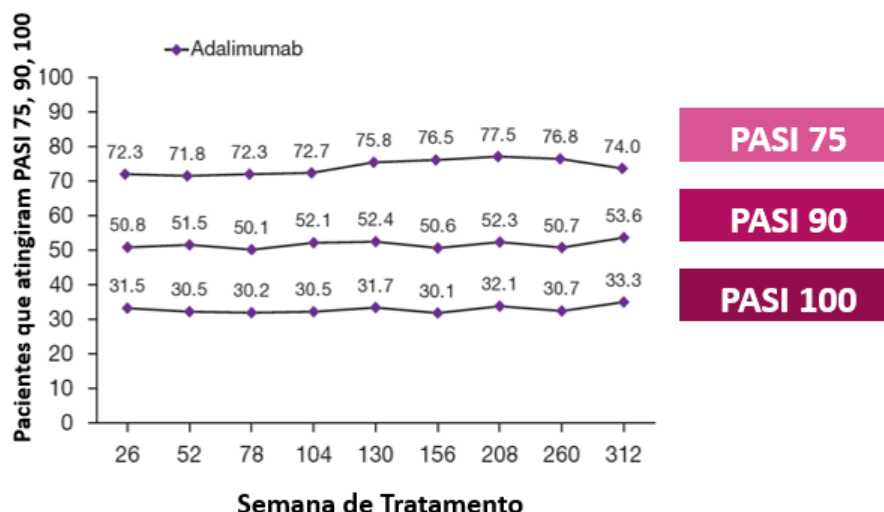
PACE 2017

O estudo PACE (99) comparou a efetividade de biológicos em pacientes com psoríase e artrite psoriásica provenientes de um registro que incluiu pacientes tratados com biológicos como monoterapia em quatro centros de duas regiões do norte da Itália (Lombardia e Piemonte). Foram incluídos pacientes com psoríase moderada a grave tratados com adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe, por pelo menos 16 semanas, e mensurados a obtenção de resposta PASI 90/100 e o tempo para que esta resposta fosse atingida. 255 pacientes foram incluídos, de Julho de 2015 a Novembro de 2016. Não foram observadas diferenças na obtenção de PASI 90 entre etanercepte e ustequinumabe (65,5 vs. 55,4%), enquanto os pacientes tratados com adalimumabe tiveram uma maior resposta quando comparados ao ustequinumabe (71,6 vs. 55,4%, $p = 0,02$). Mais pacientes atingiram a remissão completa das lesões cutâneas (PASI 100) com adalimumabe que com etanercepte (65,7 vs. 23%, $p < 0,001$) ou com ustequinumabe (65,7 vs. 44,6%, $p = 0,003$). Além da eficácia, também analisou-se a velocidade com a qual a resposta PASI foi atingida. Os pacientes tratados com adalimumabe atingiram PASI 90 mais rapidamente (em 3 e 6 meses) com adalimumabe que com ustequinumabe ou etanercepte. A resposta PASI 100 foi atingida em cerca de 43% dos pacientes tratados com adalimumabe e ustequinumabe durante 3 meses versus etanercepte (14,3%); este valor aumentou para 92,5, 85,4 e 35,7%, respectivamente, para o tratamento por 6 meses. Em conclusão, neste estudo de vida real, o adalimumabe mostrou-se ser a terapia biológica mais efetiva para psoríase em placas moderada a grave.



KIRBY 2017

Kirby et al. (100), por sua vez, utilizaram dados do registro britânico BADBIR para avaliar a efetividade de adalimumabe versus terapia sistêmica convencional em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. No total, foram incluídos 3.311 pacientes tratados com adalimumabe e 4.382 tratados com terapia sistêmica convencional. No seguimento durante 6 anos, a proporção de pacientes com respostas PASI 75, 90 e 100 foram significativamente maiores com adalimumabe que com terapia convencional, com manutenção da resposta obtida em 71,8–77,5% vs. 37,2–52,2% ($P < 0,001$); 50,1–53,6% vs. 17,4–31,9% ($P < 0,01$) e 30,1–33,3% vs. 7,5–15,9% ($P < 0,01$), respectivamente. A proporção de pacientes com PGA 0-1 também foi significativamente maior, mantida em 65,9–71,6% dos pacientes com adalimumabe vs. 29,6–40,8% naqueles com terapia sistêmica ($P < 0,001$). De maneira semelhante, a proporção de pacientes com DLQI 0-1 foram maiores com adalimumabe no acompanhamento de 4 anos (60,3–67,4% vs. 23,8–31,5%). Estes resultados demonstram que o adalimumabe melhora significativamente os sinais e sintomas da psoríase, quando comparado à terapia sistêmica convencional, de maneira sustentada por múltiplos anos quando do tratamento contínuo.



- **Sobrevida de adalimumabe (*drug survival*)**

O período de sobrevida da droga (*drug survival time*) é definido como o momento do início do uso até a descontinuação de um determinado tratamento e é utilizado como um indicador de sucesso terapêutico. A análise das taxas de sobrevida das drogas mostra-se interessante por considerar não apenas a eficácia da medicação (no geral, medida pelo PASI), mas também a descontinuação devido a outros fatores como eventos adversos, restrição ao acesso e a insatisfação do paciente. (101)

Arnold *et al.* (102) analisaram as taxas de sobrevida de medicamentos sistêmicos tradicionais e imunobiológicos para psoríase, além do motivo que levou à descontinuação do uso das referidas medicações. Registros de 373 pacientes atendidos em um centro médico alemão entre Janeiro de 2003 e Maio de 2014 foram analisados de maneira retrospectiva. Todos os biológicos, exceto o infliximabe, tiveram taxas médias de sobrevida da droga maiores que os agentes sistêmicos tradicionais (adalimumabe 56,0 [47,6–64,5], etanercepte 44,3 [28,6–60,0], infliximabe 29,5 [16,9–42,1], ustekinumabe 52,9 [46,6–59,2] meses; metotrexato 22,3 [17,6–27,1], acitretina 22,6 [14,9–30,3], ciclosporina 8,4 [5,8–11,0] meses). As taxas de descontinuação de ustekinumabe (0,18) e adalimumabe (0,56) foram significativamente menores que as de ciclosporina (2,29) e acitretina (1,41). Ao analisar-se as causas que levaram à descontinuação, encontrou-se como mais frequente a ocorrência de eventos adversos (30,2%), seguida por perda de eficácia nas lesões cutâneas (21,3%) e perda de eficácia nas lesões artropáticas (6,9%). Os agentes sistêmicos tradicionais foram mais

comumente associados à interrupção da medicação devido à eventos adversos e os biológicos devido à perda de eficácia em pele. A análise dos resultados obtidos neste estudo demonstrou alta chance de manutenção da terapia com ustequinumabe, seguida por adalimumabe e alto risco de descontinuação para acitretina e ciclosporina. A alta taxa de manutenção do tratamento com ustequinumabe pode ser atribuída, entre outros fatores, a possibilidade de otimização da droga quando da perda de eficácia, por meio do aumento da dose ou da diminuição do intervalo entre as aplicações.

Marinas *et al.* (101) conduziram, no Canadá, um estudo multicêntrico com 398 pacientes de psoríase no qual analisaram-se, de maneira retrospectiva, as taxas de sobrevida dos agentes biológicos etanercepte, adalimumabe, infliximabe e ustequinumabe. Foram incluídos pacientes atendidos de Setembro de 2005 a Setembro de 2014. O ustequinumabe obteve a maior taxa de retenção à terapia, seguido pelo adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Não foram discutidas as causas relacionadas à descontinuação destes medicamentos.

Um estudo retrospectivo português (estudo DRAGON) (103) incluiu dados de 713 pacientes com psoríase expostos à terapia biológica entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2014 e encontrou taxas de descontinuação à medicação de 67% para infliximabe, 43% para etanercepte, 34% para adalimumabe e 13% para ustequinumabe. As principais causas de descontinuação foram a perda de eficácia, seguida por eventos adversos (principalmente infecções), embora também tenham sido relatados, de maneira menos frequente, causas como perda de seguimento e decisão do paciente. Obesidade e tabagismo foram fatores preditores de descontinuação, enquanto a presença de artrite psoriásica não foi associada, de maneira significativa, à interrupção do tratamento.

- **Dados Adicionais de Segurança**

BIOBADADERM, 2017

Análise do registro espanhol BIOBADADERM (104) , realizada em 2017 por Dávila-Seijo *et al.*, avaliou a ocorrência de infecções em pacientes os quais estavam em uso de biológicos ou terapia sistêmica tradicional para psoríase. 2.153 pacientes foram analisados, dentre os quais 1.074 haviam sido expostos a biológicos e 1.079 à terapia convencional (alguns pacientes foram expostos a ambos). O infliximabe e o etanercepte, em monoterapia, mostraram, significativamente, maior risco de infecções quando

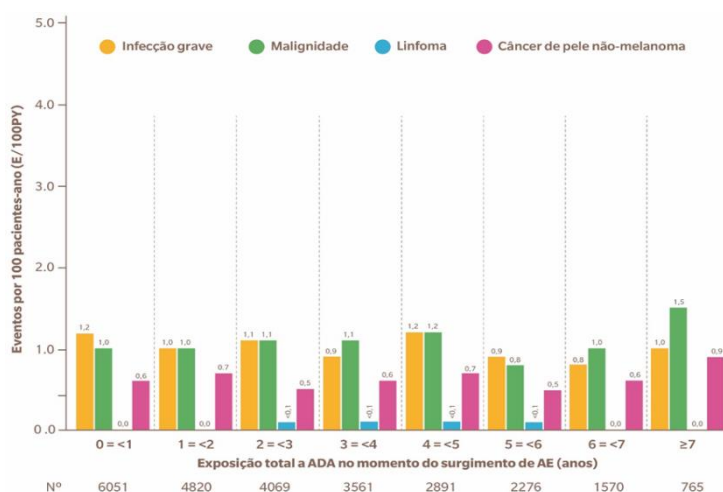
comparados ao metotrexato. Entre a terapia sistêmica convencional, a acitretina apresentou a taxa mais baixa de risco de infecções e a ciclosporina mostrou um risco 58% maior de associação com infecções no geral que o metotrexato [RR=1,58 (1,17–2,15)]. As taxas de infecções graves foram baixas entre todos os tipos de tratamento. As combinações de infliximabe e adalimumabe com metotrexato foram associadas a maior risco de infecções graves que o uso do metotrexato como monoterapia, porém não de maneira significativa. A ciclosporina, por sua vez, teve um risco significativamente maior de infecções graves do que o metotrexato [RR=3,12 (95% IC: 1,11–8,77)].

YIU ET AL., 2018

Em 2018, foi publicado, por Yiu *et al.* (105), uma análise de dados de pacientes com psoríase em uso de biológicos provenientes do registro britânico de farmacovigilância BADBIR, com o objetivo de determinar se a terapia imunobiológica estaria associada a maior risco de infecções graves quando comparada à terapia sistêmica tradicional. 9.038 pacientes foram incluídos, dentre os quais 3.421 pacientes estavam em uso de terapia convencional e 5.617 pacientes em uso de terapia biológica (etanercepte, adalimumabe e ustekinumabe). A taxa de incidência de infecções graves na corte em uso de terapia sistêmica foi de 14,18 em 1.000 pacientes-ano (IC = 11,54-17,41). Entre os pacientes que faziam uso de biológicos, esta taxa foi de 15,25 (95% IC = 11,56-20,11) para etanercepte, 13,78 (95% IC = 11,41-16,64) para adalimumabe e 15,07 (95% IC = 10,77-21,09) para ustekinumabe. As infecções graves relatadas foram principalmente de trato respiratório, pele e tecidos moles e trato urinário. Sete mortes decorrentes de infecções graves foram relatadas entre os pacientes em uso de terapia sistêmica convencional enquanto nenhuma morte, em até 30 dias do evento, foi relatada em pacientes em uso de adalimumabe ou ustekinumabe. O uso de concomitante de outra terapia imunossupressora não foi associada ao aumento no risco de infecções (HR = 1,09, 95% IC = 0,70-1,68).

ESPRIT

O estudo ESPRIT (106), internacional, observacional e prospectivo, avalia a segurança e a eficácia a longo prazo em pacientes adultos com psoríase tratados com adalimumabe, por meio de registro de vigilância pós-marketing homônimo. Foram incluídos 6.045 pacientes, a avaliados a partir de Setembro de 2008. Em 2017, foram publicados os resultados da análise interina de 7 anos de observação. Eventos adversos graves, infecções graves e malignidades ocorreram em taxas de 4,4, 1,1 e 1,0 eventos a cada 100 pacientes-ano. Não foram identificados eventos adversos diferentes daqueles relatados previamente, com dados consistentes aos provenientes dos ensaios clínicos. A taxa de mortalidade foi de 0,27 (95% IC 0,18-0,38), menor que o valor esperado para esta população. A análise de 9 anos (107), recém-publicada em formato de pôster no congresso da *American Academy of Dermatology (AAD)*, mostra resultados semelhantes.



PY: pacientes-ano; ADA: adalimumabe; AE: eventos adversos

Strober et al., 2018

Uma revisão sistemática de estudos de registros de pacientes com psoríase, conduzida por Strober *et al.* (108) e publicada em 2018, analisou dados de segurança de adalimumabe em um total de 10 estudos, em cada um dos quais o número de pacientes tratados com adalimumabe variou de 129 a 6059. Foram incluídas publicações de 8 diferentes registros, entre eles, PsoBest, BIOBADADERM, PsoRA, Psocare, DERMBIO e Clalit Health Services' database e os internacionais PSOLAR e ESPRIT. Nenhum evento adverso novo, que não relatado previamente em estudos clínicos, foi encontrado. Infecções graves, malignidades e eventos cardiovasculares ocorreram em baixas

frequências. As taxas de infecções gerais relatadas nos registros (7,7 a 14,7 / 100 pacientes-ano) foram consideravelmente menores que aquelas reportadas nos ensaios clínicos de adalimumabe em pacientes com psoríase (88,8 / 100 pacientes-ano). As taxas de infecções grave variaram de <1,0 a 2,0 / 100 pacientes-ano, sendo as mais comumente relatadas celulite e pneumonia, consistente com o que fora previamente relatado nos estudos clínicos de adalimumabe (1,7/100 pacientes-ano). Quando avaliado por indicação, a psoríase apresentou uma das taxas mais baixas de infecções graves associadas ao uso de medicamentos anti-TNF. As taxas gerais de infecções oportunistas, candidíase oral e tuberculose ativa ou latente também foram baixas (todas <0,1 / 100 pacientes-ano), sendo que estes eventos foram relatados apenas nos registros de psoríase com exposição ao adalimumabe superior a 5000 pacientes-ano. Este resultado é esperado, posto que os pacientes incluídos em tais registros são tipicamente submetidos à triagem adequada para tuberculose latente e recebem atendimento de qualidade. O estudo também cita uma metanálise de quatro registros de psoríase com 23.358 pacientes-ano de observação não encontrou diferença no risco de infecções bacterianas, granulomatosas ou graves entre os anti-TNF e os medicamentos sistêmicos tradicionais na prática clínica. Outros dados também foram avaliados, como a taxa de eventos cardiovasculares, considerada baixa. Para eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, foi a menor entre todos os biológicos e terapias sistêmicas convencionais (com exceção da ciclosporina) investigadas no registro PsoBest (<0,5 / 100 pacientes-ano). A ocorrência de malignidades (excluindo câncer de pele não-melanoma) variou de 0,3 a <0,6 eventos / 100 pacientes-ano, semelhantes às taxas relatadas para outras terapias biológicas e sistêmicas convencionais utilizadas em psoríase (0,5-0,7 / 100 pacientes-ano).

- **Evidências de Pacientes refratários a Terapia Sistêmica**

Papp et al., 2016

Papp et al., 2016 (63), desenvolveram uma análise *post hoc*, que buscou avaliar a eficácia de adalimumabe versus placebo em pacientes com psoríase moderada a grave que receberam terapia sistêmica prévia (biológicos, não-biológicos, e/ou psolareno mais ultravioleta A [PUVA] oral), incluindo aqueles que apresentaram falha (por exemplo, ausência de melhora ou piora da psoríase) com uma ou mais terapias prévias sistêmicas.

Foram incluídos dados agrupados de três estudos clínicos, duplos-cegos e placebo-controlados que avaliaram a eficácia e segurança de adalimumabe (n=1.469). Pacientes que receberam terapia sistêmica biológica, não-biológica ou PUVA oral/tópico foram identificados (n= 780, sendo 269 no braço placebo e 511 no braço adalimumabe). Adicionalmente, pacientes que não responderam ao tratamento prévio também foram identificados (n= 229 sendo 69 no braço placebo e 160 no braço adalimumabe).

O tratamento anterior foi classificado como “falha” se o paciente tivesse descrito a psoríase como “igual” ou “pior” após a terapia.

O desfecho primário de eficácia foi a resposta PASI 75 na semana 16 (exceto para um dos estudos que era de 12 semanas) e foram também avaliados o índice de melhoras de ≥ 90 e $\geq 100\%$ e relação ao *baseline* no escore PASI (PASI 90 e PASI 100, respectivamente).

Os tratamentos recebidos para psoríase nos últimos 12 meses (Tabela 6) e as taxas de resposta (Tabela) aos mesmos foram comparáveis entre os grupos placebo e adalimumabe.

Tabela 6. Número de pacientes que receberam terapia prévia e tipo de tratamento (últimos 12 meses) em cada braço da análise *post-hoc*. Papp, 2016. (63)

Tratamento*, n (%)	Placebo (n=503)	Adalimumabe (n=966)
Tópico	380 (75,5)	743 (76,9)
Fototerapia	89 (17,7)	176 (18,2)
Sistêmico não-biológico	121 (24,1)	232 (24,0)
Acitretina	20 (4,0)	33 (3,4)
Tazaroteno	17 (3,4)	17 (1,8)
Ciclosporina	18 (3,6)	32 (3,3)
Metotrexato	45 (8,9)	94 (9,7)
Outro	31 (6,2)	76 (7,9)
Sistêmico biológico	63 (12,5)	106 (11,0)
Alefacepte	23 (4,6)	34 (3,5)
Efalizumabe	20 (4,0)	30 (3,1)
Outro	24 (4,8)	43 (4,5)
Laser	3 (0,6)	4 (0,4)

*Os pacientes poderiam ter recebido múltiplas terapias prévias.

Tabela 7. Distribuição dos pacientes de acordo com a resposta ao tratamento para a psoríase nos últimos 12 meses. Papp, 2016. (63)

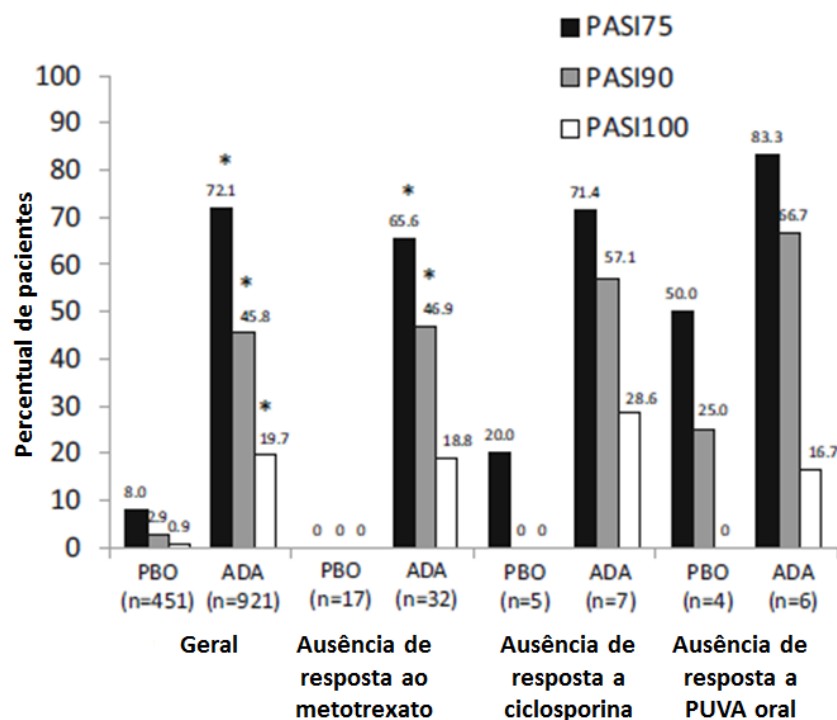
Tratamento prévio, n (%)	Grupo placebo na análise atual		Grupo adalimumabe na análise atual	
	Resposta anterior: igual ou pior	Resposta anterior: melhor	Resposta anterior: igual ou pior	Resposta anterior: melhor
Fototerapia	49 (55,1)	40 (44,9)	79 (44,9)	97 (55,1)
Sistêmico não-biológico	47 (38,8)	74 (61,2)	121 (50,0)	121 (50,0)
Sistêmico biológico	21 (31,8)	45 (68,2)	45 (41,7)	63 (58,3)

De modo geral, pacientes tratados com adalimumabe alcançaram resposta PASI 75 significativamente maior quando comparados ao grupo placebo, independentemente se tivessem recebido terapia sistêmica prévia ou se não tivessem respondido à terapia anterior. Em quatro semanas, o percentual de pacientes com resposta PASI 75 foi significativamente maior em pacientes tratados com adalimumabe ($p<0,001$) quando comparado ao placebo, em todos os grupos de tratamento (geral: 19,4% [187/966] versus 1,4% [7/503]; terapia prévia: 21,7% [111/511] versus 1,5% [4/269]; falha prévia: 15,6% [25/160] versus 0% [0/69]). Em 16 semanas, observou-se novamente um percentual significativamente maior de pacientes no grupo adalimumabe ($p<0,001$) que alcançaram resposta PASI 75 quando comparado ao grupo placebo (geral: 72,1% [664/921] versus 8,0% [36/451]; terapia prévia: 72,7% [357/491] versus 8,5% [21/247]; falha prévia: 70,4% [107/152] versus 8,1% [5/62]).

Para PASI 90, em 4 semanas, as taxas de resposta foram significativamente maiores ($p<0,01$) em pacientes tratados com adalimumabe quando comparado ao placebo, em pacientes da população geral (4,6% [44/966] versus 0,2% [1/503]) e em pacientes previamente tratados com terapia sistêmica (4,3% [22/511] versus 0% [0/269]). Para PASI 100, não foram observadas diferenças significativas em 4 semanas.

Para 16 semanas, comparado ao placebo, percentuais significativamente maiores ($p<0,001$) de pacientes tratados com adalimumabe alcançaram PASI 90 (geral: 45,8% versus 2,9%; terapia prévia: 44,2% versus 2,4%; falha prévia: 46,1% versus 1,6%) e PASI 100 (geral: 19,7% versus 0,9%; terapia prévia: 18,3% versus 0%; falha prévia: 17,1% versus 0%).

As taxas de resposta para PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na semana 16 para a população total e por tipo de terapia sistêmica prévia encontram-se descritos na Figura .



ADA: adalimumabe; PBO: placebo; PASI: Psoriasis Area and Severity Index score; PUVA: psoraleno mais ultravioleta A.
 * $p \leq 0,001$ comparado ao placebo.

Figura 10. Taxas de resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na semana 16 para a população geral e por tipo terapia prévia. Pacientes do estudo de Gordon, 2006 (66) foram excluídos uma vez que foi um estudo de 12 semanas. Papp, 2016. (63)

Para pacientes cujo tratamento prévio com metotrexato falhou, o percentual de pacientes que alcançou resposta PASI 75 na semana 16 com adalimumabe foi significativamente maior quando comparado ao placebo (65,5% [21/32] versus 0% [0/17]; $p < 0,001$). As taxas para PASI 90 também foram maiores para adalimumabe quando comparado ao placebo (46,9% [15/32] versus 0% [0/17]; $p = 0,001$). Respostas PASI 100 apresentaram resultado numericamente superior (18,8% [6/32] versus 0% [0/17]).

Na semana 16, para a avaliação da população que não respondeu à terapia prévia com acitretina ou PUVA, observou-se que o percentual de pacientes que alcançaram PASI 75 foi numericamente superior em pacientes tratados com adalimumabe (71,4% [5/7] e 83,3% [5/6], respectivamente), comparado aos pacientes que receberam placebo (20% [1/5] e 50% [2/4], respectivamente; Figura). Padrões similares foram observados para PASI 90 e PASI 100.

Com relação à segurança, a ocorrência de EAs foi similar entre os grupos de adalimumabe e placebo. Para os pacientes que reportaram EAs, a maioria foi leve a moderado.

EAS e infecções sérias ocorreram em $\leq 3\%$ e $\leq 1\%$, respectivamente, dos pacientes em qualquer um dos grupos. Nenhum paciente desenvolveu tuberculose durante os períodos randomizados e duplo-cego descritos nesta análise.

O estudo conclui que adalimumabe é eficaz para o tratamento da psoríase moderada a grave em pacientes que receberam terapia sistêmica prévia. Além disso, as respostas PASI 75, PASI 90 e PASI 100 para os diferentes subgrupos, de acordo com o tratamento prévio, foram similares

- **Evidências a Longo Prazo**

Chiricozzi 2017

Os estudos observacionais são um complemento essencial para os ensaios clínicos controlados randomizados, porque seus achados referem-se a populações de pacientes maiores e mais diversas, com comorbidades comuns, história médica complexa, uso concomitante de medicamentos e períodos de seguimento mais longos.

Neste contexto, o objetivo principal deste estudo foi avaliar, em ambiente de mundo real, a eficácia e a segurança de adalimumabe em longo prazo, em uma grande coorte de pacientes com psoríase e artrite psoriásica de um centro dermatológico na Itália. Os objetivos secundários foram identificar preditores de uso contínuo do medicamento e verificar se idade, peso corporal, uso de terapias biológicas prévias e uso concomitante de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) convencionais podem afetar a eficácia e/ou a segurança de adalimumabe. (73)

Foi conduzida uma análise retrospectiva dos prontuários, que incluiu todos os pacientes adultos com diagnóstico de psoríase ou artrite psoriásica tratados com adalimumabe na Clínica de Dermatologia do Hospital Universitário *Tor Vergata* em Roma, Itália, entre janeiro de 2005 e junho de 2014.

Os pacientes com psoríase crônica moderada a grave ou com artrite psoriásica ativa e progressiva que não responderam adequadamente a intervenções anteriores, incluindo terapias biológicas, receberam adalimumabe após testes de triagem adequados. Adalimumabe foi administrado de acordo com as indicações e posologia de bula, em

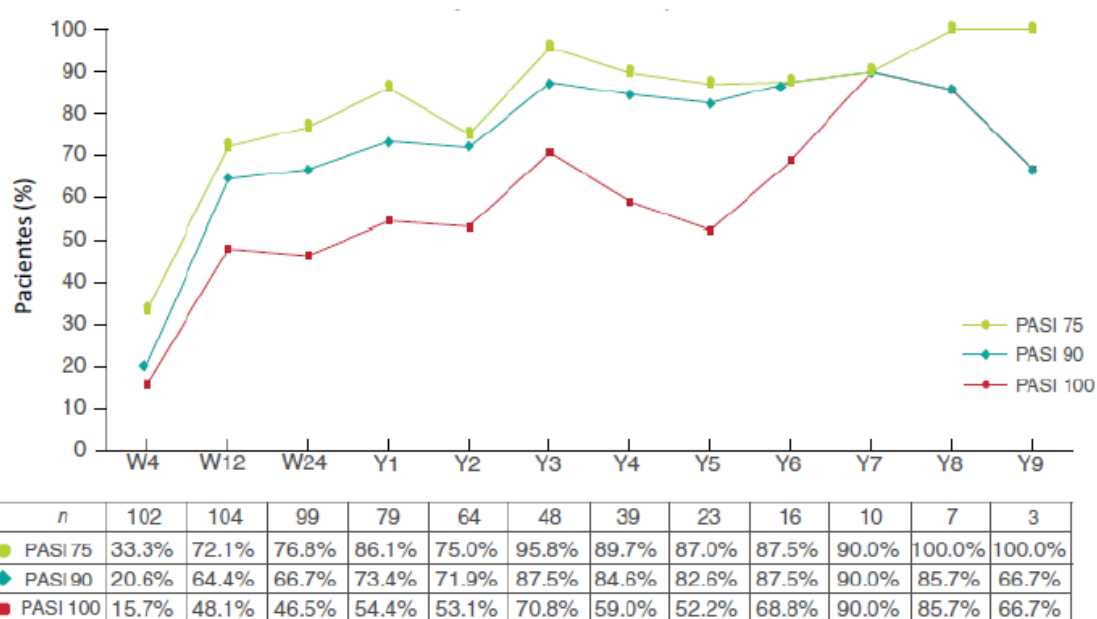
monoterapia ou em combinação com metotrexato. Não foram utilizados outros MMCDs concomitantes.

Em pacientes com psoríase em placas crônica moderada a grave, a dose subcutânea inicial de adalimumabe foi de 80 mg, seguida de 40 mg administradas a cada duas semanas, começando 1 semana após a dose inicial. Não foram feitos ajustes de dose durante o tratamento. As visitas de acompanhamento foram programadas para 4, 12 e 24 semanas após o início de adalimumabe e, então, anualmente.

Foram analisados os prontuários de 316 pacientes em uso de adalimumabe durante o período de observação, entre estes, 117 com psoríase e 199 com artrite psoriásica. Entre os pacientes com psoríase, 81 (69,2%) já haviam feito utilização prévia de medicamento biológico. O uso concomitante de metotrexato nesta população ocorreu em 17 pacientes (14,5%).

O tratamento com adalimumabe foi associado a uma melhora rápida e sustentada das lesões cutâneas ao longo do tempo.

Após 1 ano, as taxas de resposta PASI 75/90/100 melhoraram para a população geral e, nos pacientes tratados ao longo do período de observação de 9 anos, as taxas de resposta foram consistentes com os resultados de eficácia de 1 ano, com uma tendência ascendente ao longo do tempo. Os resultados de eficácia foram semelhantes ao se considerar as sub coortes com psoríase e artrite psoriásica no período de observação (Figura).



W: semana (week); Y: ano (year).

Figura 11. Percentual de pacientes que atingiram respostas PASI 75, PASI 90 e PASI 100 durante o período de observação, na sub coorte com psoríase.

Subanálise por utilização prévia ou não de biológicos

Na população geral do estudo, e nos subgrupos para cada doença, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de respostas PASI 75/90/100 entre os pacientes com uso prévio de medicamentos biológicos e aqueles sem uso prévio. Mesmo que o uso prévio de terapias biológicas pareça inicialmente reduzir a resposta clínica ao adalimumabe, a eficácia foi similar nos dois subgrupos de pacientes, a partir da semana 12. Ao considerar pacientes com experiência biológica, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de respostas PASI 75/90/100 com base no número de terapias biológicas anteriores (1 ou \geq 2).

Subanálise quanto ao uso concomitante ou não de metotrexato

As taxas de resposta PASI 75/90/100 ao adalimumabe, tanto em monoterapia quanto combinada com metotrexato, não foram estatisticamente diferentes, com exceção da taxa de resposta PASI 100 na população geral, que foi estatisticamente menor no subgrupo recebendo terapia combinada ($p=0,029$).

Status do uso de adalimumabe ao longo do período de observação

As razões para a descontinuação do tratamento com adalimumabe foram, por ordem: ineficácia, mudança para um centro diferente para administração de terapia biológica, eventos adversos, perda no seguimento e outros (por exemplo, remissão clínica, decisão do paciente) (Tabela). Na população geral, o sexo feminino e o uso prévio de ≥ 2 biológicos foram preditores de descontinuação do tratamento. Na sub coorte com psoríase, a duração da doença foi preditor de uma diminuição da sobrevida do fármaco, com um risco aumentado de 20% de descontinuação a cada 5 anos de aumento na duração da doença.

Tabela 8. Status de utilização de adalimumabe através do período de observação.

Número de pacientes (%)	Psoríase (n= 117)	Total (n= 136)
Status ativo	68 (58,1)	168 (53,2)
Descontinuado	49 (41,9)	148 (46,8)
Razões para descontinuação do tratamento com adalimumabe no centro de referência		
Ineficácia	27 (23,1)	65 (20,6)
Eventos adversos	6 (5,1)	17 (5,4)
Mudança de centro	7 (6,0)	37 (11,7)
Perda de seguimento	5 (4,3)	11 (3,5)
Outros (remissão clínica, decisão do paciente)	4 (3,4)	19 (6,0)

Quanto à segurança, EAs levaram à descontinuação do adalimumabe em 17 pacientes (6 com psoríase [5,1%]). Na subcoorte com psoríase, o tratamento foi interrompido por: isquemia cerebral (1 paciente), elevação de enzimas hepáticas (1 paciente), edema periférico (1 paciente), piora da dispneia (1 paciente), exacerbação da DPOC (1 paciente) e urticária (1 paciente).

Em conclusão, os achados deste estudo com 9 anos de seguimento com pacientes que recebem adalimumabe foram consistentes com a eficácia em longo prazo e com a boa tolerabilidade já demonstradas em ensaios clínicos e estudos observacionais prévios. Eles também sugerem que adalimumabe pode ser uma opção de tratamento útil para pacientes difíceis de tratar, incluindo aqueles que falharam à terapia convencional ou a outros agentes anti-TNF.

- **Registros de pacientes refratários à Terapia Sistêmica**

Registro PSOLAR

PSOLAR é um registro observacional e multicêntrico, que incluiu pacientes da Áustria, Bélgica, República Tcheca, Grécia, Holanda, Portugal, Eslováquia, Eslovênia, Ucrânia, Israel, Argentina, Chile, Colômbia e México. Seu desenho permite avaliar os desfechos clínicos entre diferentes agentes utilizados para tratar a psoríase (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustekinumabe). (77)

Menter *et al.*, 2016 (78), desenvolveram uma análise para avaliar a sobrevida dos tratamentos biológicos no registro PSOLAR.

Considerando a data de corte de 2013, foram avaliados 12.095 pacientes com psoríase, sendo 4.000 pacientes que iniciaram terapia com biológicos no registro. Destes, 1.115 encontravam-se em primeira linha de tratamento com biológicos após uso de terapia sistêmica, sendo 402 com adalimumabe.

A terapia foi considerada “de primeira linha” para pacientes virgens de tratamento com agentes biológicos, que iniciaram o primeiro biológico após a entrada no estudo.

Dos 402 em primeira linha com biológicos, 37,6% haviam sido submetidos à terapia prévia com fototerapia, 36,1% com imunomoduladores, 29,4% com metotrexato e 10,4% com ciclosporina.

Para os pacientes em primeira linha de tratamento com adalimumabe, a mediana da duração do tratamento foi de 569 dias (variação interquartil: 239-894).

No total, 37,6% (n= 151) dos pacientes em primeira linha de tratamento com adalimumabe descontinuaram o tratamento, para esses pacientes a mediana da duração do tratamento foi de 258 dias (variação interquartil: 129-537).

Razões para descontinuação do tratamento: perda de efetividade (15% [61/402]), escolha dos pacientes (9,4% [38/402]), outros motivos (6,2% [25/402]), seguro/reembolso (5,7% [23/402]) e EAs (3,7% [15/402]).

[The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register - Registro BADBIR¹](#)

A *British Association of Dermatologists* (BAD) desenvolveu um registro de farmacovigilância, com base na *web*, para avaliar a segurança em longo prazo de medicamentos biológicos prescritos para pacientes com psoríase grave, com início em setembro de 2007, no Reino Unido e Irlanda. O *BAD Biologic Interventions Register* (BADBIR) também fez parte da rede de registros europeus de biológicos em psoríase (Psonet). (79)

A publicação de Warren *et al.*, de 2015 (80), foi realizada com dados coletados até agosto de 2014. Um total de 3.523 pacientes sem uso prévio de medicamentos biológicos, com pelo menos 6 meses de seguimento após o início da terapia biológica, foram incluídos no estudo. O biológico mais prescrito foi o adalimumabe, em um total de 1.879 pacientes (53,3%). Algumas das características dos pacientes no início do estudo para toda a coorte e para aqueles em uso de adalimumabe, estão descritas na Tabela 9. O regime posológico padrão para adalimumabe foi de 40 mg a cada duas semanas.

¹ BADBIR foi encomendado pelo BAD, que possui os dados que emergem do registro. O BAD recebe receitas de indústrias farmacêuticas (Abbott, Janssen, MSD e Pfizer). Esta renda financia um contrato totalmente separado entre a BAD e a Universidade de Manchester, o patrocinador do estudo, que abriga o escritório da BADBIR.

Tabela 3. Características demográficas e da doença, no período inicial, para toda a coorte e para o grupo tratado com adalimumabe.

Características	Toda a coorte com primeiro biológico (n= 3.523)	Adalimumabe (n= 1.879; 53,3%)
Idade	45,3 (12,8)	44,9 (12,6)
Sexo feminino	1.400 (39,7%)	745 (39,7%)
Artrite psoriásica	694 (20,1%)	401 (21,7%)
Sem comorbidades	1.377 (39,1%)	768 (40,9%)
1-2 comorbidades	1.638 (46,5%)	855 (45,5%)
3-4 comorbidades	436 (12,4%)	225 (12,0%)
≥ 5 comorbidades	72 (2,0%)	31 (1,7%)
Duração da doença	22,0 (12,4)	21,7 (12,2)
Início precoce (<40)	3.063 (87,6%)	1.642 (88,2%)
PASI	15,9 (8,5)	15,7 (8,3)
DLQI	14,3 (8,9)	14,1 (9,0)
Psoríase instável	484 (13,7%)	245 (13,0%)
Uso concomitante de MTX	327 (9,3%)	184 (9,8%)
Uso concomitante de ciclosporina	129 (3,7%)	59 (3,1%)

Sobrevida do tratamento com primeiro curso de terapia biológica

Os dados de sobrevida dos tratamentos para o primeiro curso de terapia biológica foram disponíveis para a mediana (intervalo interquartil), acompanhamento total e intervalo de tempo de seguimento de 1,4 (1,7), 5.955 e 0,5-6,9 pessoas-ano, respectivamente. O tempo mediano de seguimento (intervalo interquartil) dos pacientes que receberam adalimumabe foi de 1,3 (1,6) anos. Houve 1.315 descontinuações de tratamento.

Análises de sobrevida de Kaplan-Meier (Tabela 10) revelaram uma taxa de sobrevida global no primeiro ano de 77%, no segundo ano, de 63% e, no terceiro ano, de 53%. No primeiro ano de terapia, 13% dos pacientes descontinuaram devido à ineficácia, 6% devido a EAs e 4% por outros motivos (Tabela 10). Entre os EAs associados à descontinuação, infecção foi o mais comum. Em relação aos biológicos, a taxa de sobrevida do primeiro ano para adalimumabe foi de 79%.

Tabela 4. Sobrevida dos biológicos (toda coorte e subgrupo em uso de adalimumabe), estratificada por razões para a descontinuação, nos anos 1, 2 e 3.

Razões para a descontinuação	Toda a coorte com primeiro biológico (n=3.523)	Adalimumabe (n=1.879)
Todas as razões		
Ano 1	0,77 (0,76–0,79)	0,79 (0,77–0,81)
Ano 2	0,63 (0,61–0,65)	0,67 (0,65–0,70)
Ano 3	0,53 (0,51–0,55)	0,59 (0,56–0,62)
Inefetividade		
Ano 1	0,87 (0,86–0,88)	0,90 (0,88–0,91)
Ano 2	0,78 (0,76–0,79)	0,83 (0,81–0,85)
Ano 3	0,71 (0,69–0,73)	0,79 (0,76–0,82)
Eventos adversos		
Ano 1	0,94 (0,93–0,94)	0,93 (0,92–0,94)
Ano 2	0,90 (0,89–0,92)	0,90 (0,88–0,92)
Ano 3	0,88 (0,86–0,89)	0,87 (0,85–0,89)

Dados apresentados como média (intervalo de confiança de 95%).

Este registro foi capaz de mostrar que os medicamentos biológicos, na prática clínica, têm uma boa taxa de sobrevida global em pacientes com psoríase. Entre os anti-TNFs, adalimumabe mostrou a maior taxa de sobrevida em pacientes sem utilização prévia de biológicos.

Estudos sem financiamento externo

DERMBIO (81)		Kim <i>et al.</i> , 2015 (82)	Lopes <i>et al.</i> , 2014 (83)	
País onde estudo foi realizado		Dinamarca	Canadá	Brasil
Características gerais	<ul style="list-style-type: none">- Estudo observacional prospectivo (até 10 anos).- Foram incluídos 1.277 pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que falharam ou apresentaram contraindicação à terapia tópica, fototerapia e metotrexato, sendo 567 em uso de adalimumabe.- Pacientes que recusaram o uso de metotrexato deveriam apresentar contraindicação ou ausência de eficácia para ciclosporina ou acitretina.	<ul style="list-style-type: none">- Estudo observacional retrospectivo multicêntrico;- Foram incluídos 398 pacientes adultos com psoríase;- Distribuição dos pacientes: adalimumabe (n=134), infliximabe (n=60), etanercepte (n=175) e ustekinumabe (n=176)*.	<ul style="list-style-type: none">- Estudo transversal;- Foram incluídos 203 pacientes com psoríase (44,8% ainda em uso de biológicos);- Distribuição dos pacientes: adalimumabe (n=14), infliximabe (n=111), etanercepte (n=43) e efalizumabe (n=43) *.	
Características dos pacientes	<ul style="list-style-type: none">- No total, 1.867 sequências de tratamento foram administradas, sendo 774 para adalimumabe.- 21,9% dos pacientes no braço adalimumabe faziam uso concomitante de metotrexato.	<ul style="list-style-type: none">- 29,5% dos pacientes receberam mais de um biológico (média de 1,37 biológicos);- 19,9% utilizavam agentes sistêmicos concomitantemente.	<ul style="list-style-type: none">- 14,3% dos pacientes na coorte de adalimumabe faziam uso concomitante de metotrexato e 21,4% de corticosteroides.	

Descontinuação e sobrevida do medicamento biológico

- Para todos os agentes, das 1.867 sequências de tratamentos administradas por 1 mês ou mais, 772 (41,3%) foram finalizadas.
- Mediana do tempo de sobrevida estimado (meses) (erro padrão) em pacientes em tratamento com adalimumabe:
- Virgens de tratamento com biológicos:
 - 59 meses (8,1) (IC 95%: 43,1 a 74,9)
- Toda a população:
 - 59 meses (6,9) (IC 95%: 45,6 a 72,4)
- A principal razão para descontinuação de adalimumabe foi perda de eficácia, seguida por EAs, o mesmo resultado foi observado para análise de pacientes virgens de tratamento com biológicos.
-

- A mediana da duração da terapia até a descontinuação devido a EAs foi de 22,3 meses para adalimumabe;
- Um total de 4 (2,99%) EAs levaram à descontinuação do uso de adalimumabe, com uma taxa de incidência de 2,38 eventos/ 100 paciente-anos (IC 95%: 1,07 a 5,30).

	Adalimumabe
Reação no local da aplicação	0% (n=0)
Reação infusional	0% (n=0)
Infecção	2,24% (n=3)
Malignidade	0% (n=0)
Reativação de tuberculose	0% (n=0)
Sintomas lúpus-like	0% (n=0)
Inflamação da íris	0,75% (n=1)
Cardíacos	0% (n=0)
Neurológicos	0 (n=0)

Desfecho não avaliado.

Segurança

- Foram observados 15 EASs para adalimumabe. Desses, 6 foram infecções, 4 foram diferentes tipos de neoplasmas comuns, 2 eventos cardiovasculares e 3 classificados como “outros”.
- 9 EASs foram registrados pelos médicos como relacionados ou possivelmente relacionados ao tratamento.

- De modo geral, não foram observados óbitos causados por EAs.

- Número de pacientes com ADR:

	Adalimumabe
EAs n (%)	9 (64,3)
EAs relacionados ao medicamento biológico	8 (57,1)
Reação no local da aplicação	4 (28,6)
Cardiovasculares	5 (35,7)
Metabólicos	3 (21,4)

Infecções	0
Malignidades	0
Reação alérgica	0
Outros	1 (7,1)
<i>Descontinuação devido à EAs</i>	3 (21,4)
<i>EASs</i>	7 (87,5)
Hospitalização	7 (100)
Aumento de uma hospitalização existente	0
Risco de morte	0

- Adalimumabe não foi significativamente associado ADRs (OR ajustado: 1,62 [IC 95%: 0,44 a 6,02]; p=0,47).

*Dentre os biológicos, serão descritos apenas os resultados referentes ao adalimumabe; EAs: eventos adversos; EAS: eventos adversos sérios; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; ADR: *adverse drug reaction*.

Outros Estudos de Vida Real (RWE)

BIOBADADERM (84)					ORBIT (85)					
País onde estudo foi realizado		Espanha			Espanha					
Características gerais		<ul style="list-style-type: none">- Estudo observacional prospectivo multicêntrico (mediana de acompanhamento 3,3 anos);- Foram incluídos 1.956 pacientes com psoríase moderada a grave que iniciaram uma terapia sistêmica;- Distribuição dos pacientes: adalimumabe (n=598), etanercepte (n=534), infliximabe (n=166), ustequinumabe (n=440), acitretina (n=340), ciclosporina (n=356) e metotrexato (n=638) *.			<ul style="list-style-type: none">- Estudo observacional retrospectivo (4 anos);- Foram incluídos 427 pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave;- Intervenções: adalimumabe, etanercepte, infliximabe ou ustequinumabe*.					
Características dos pacientes		<ul style="list-style-type: none">- Dos pacientes no grupo adalimumabe, 51% já haviam realizado fototerapia, 52% terapia com metotrexato, 44% com ciclosporina, 29% com acitretina e 17% não haviam sido submetidos a nenhuma terapia clássica prévia;- No braço acitretina, ciclosporina e metotrexato 54%, 46% e 51% dos pacientes, respectivamente não haviam sido submetidos a nenhuma terapia clássica prévia;- 94% e aproximadamente 90% dos pacientes em uso de adalimumabe e tratamento sistêmico clássico, respectivamente, apresentavam psoríase em placas.			<ul style="list-style-type: none">- Foram administrados 703 cursos de tratamento durante o período de estudo (253 receberam 1 curso e 174 múltiplos cursos), sendo 231 com adalimumabe;- Em 355 cursos (50,4%), os pacientes eram virgens de tratamento com biológicos.					
Descontinuação		Adalimumabe n (%)	Acitretina n (%)	Ciclosporina n (%)	Metotrexato n (%)		Falha primária	Falha secundária	EAs	Outros*
	Total de descontinuações	412 (100)	281 (100)	329 (100)	456 (100)	Adalimumabe	7,7%	14%	2,6%	7,7%

Perda de eficácia	182 (44,2)	96 (34,2)	86 (26,1)	137 (30,0)
Remissão	105 (25,5)	77 (27,4)	109 (33,1)	128 (28,1)
EA	52 (12,6)	40 (14,2)	58 (17,6)	78 (17,3)
Gravidez ou desejo de engravidar	11 (2,7)	0 (0,0)	6 (1,8)	12 (2,6)
Perda de seguimento	17 (4,1)	27 (9,6)	13 (4,0)	21 (4,6)
Outro	45 (10,9)	41 (14,6)	57 (17,3)	79 (17,3)

Tempo de sobrevida 25%, 50% e 75% no primeiro ano

-
- O tempo de sobrevida é o tempo, em anos, no qual 25%, 50% e 75% dos pacientes que iniciaram o medicamento, pararam o tratamento:

Descontinuação por todas as causas	Probabilidade de sobrevida do medicamento no 1º ano, % (IC 95%)	Tempo de sobrevida 25% (anos)	Tempo de sobrevida 50% (anos)	Teste <i>long-rank</i> de comparação vs. metotrexato, valor de P¹
Adalimumabe	64,6 (60,6 a 68,3)	0,62	1,68	<0,001
Acitretina	42,3 (36,9 a 47,6)	0,30	0,72	0,001
Ciclosporina	23,3 (19,0 a 27,8)	0,22	0,45	<0,001
Metotrexato	50,3 (46,3 a 54,2)	0,38	1,01	§

Todas as causas de descontinuação: EAs, gravidez ou desejo de engravidar, remissão, perda de eficácia, perda de segmento e outros. 1P<0,002 como ponto de corte para significância; § Não aplicável devido ao baixo percentual de descontinuações ao final do seguimento.

Tempo de sobrevida em 5 anos

- Probabilidade cumulativa de sobrevida do medicamento biológico; percentual (IC 95%):

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos
ADA	69,0 (63,0 a 75,1)	53,2 (46,5 a 59,8)	41,9 (35,2 a 48,7)	34,9 (27,9 a 41,8)

- A mediana estimada da probabilidade cumulativa de sobrevida para adalimumabe foi de 30,5 meses (IC 95%: 24,1 a 37,1).

Sobrevida medicamento biológico

do

- **Em geral, para todas as causas de descontinuações, o adalimumabe mostrou uma taxa sobrevida superior aos medicamentos clássicos;**
- Quando a falta de eficácia foi o motivo da descontinuação da intervenção, o metotrexato teve a segunda maior sobrevida, seguida pelos outros medicamentos biológicos (anti-TNF). Ciclosporina teve a menor sobrevida de todos os medicamentos;
- Quando a taxa de sobrevida foi analisada com EAs como razão para descontinuação da intervenção, adalimumabe apresentou maior sobrevida versus metotrexato, acitretina e ciclosporina;
- Quando a remissão foi o desfecho de interesse, adalimumabe apresentou maior sobrevida que o metotrexato. A ciclosporina apresentou o maior risco de descontinuação devido à remissão.

*Dentre os biológicos serão descritos apenas os resultados referentes ao adalimumabe; EAs: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; TNF: fator de necrose tumoral.

As evidências de mundo real indicam que o adalimumabe foi bem tolerado, sem novos achados de segurança, e apresentou efetividade em longo prazo em análises de até 10 anos. Observa-se que, assim como os medicamentos sistêmicos clássicos, os agentes biológicos, como adalimumabe, também apresentaram diminuição da sobrevida do tratamento ao longo do tempo. Contudo, os resultados para a terapia biológica apresentaram maior duração quando comparados à terapia sistêmica clássica. Destaca-se, ainda, que muitas variáveis podem influenciar na sobrevida dos medicamentos no tratamento da psoríase e que muitos desses parâmetros podem não estar relacionados com efetividade e segurança.

12. Considerações Finais - Clínico

O Consenso Brasileiro de Psoríase de 2012, assim como os principais consensos internacionais, indica o uso de biológicos na falha da terapia sistêmica e, dentre eles, o uso de adalimumabe.

A Metanálise Sbidian 2017 et al (96) que avaliou 109 estudos mostrou que em termos de alcance do PASI 90, os tratamentos biológicos foram significativamente mais eficazes que as pequenas moléculas e os agentes sistêmicos convencionais.

Adalimumabe, especificamente, demonstrou superioridade de eficácia versus metotrexato, conforme ensaio clínico CHAMPION, em que 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe após 16 semanas, obtiveram melhora maior ou igual a 75% na pontuação PASI (PASI 75), quando comparado a 35,5% dos pacientes em uso de metotrexato e 18,9% em uso de placebo. A resposta PASI 100 foi atingida por 16,7% dos pacientes em uso de adalimumabe, 7,3% dos pacientes em uso de metotrexato e 1,9% daqueles em uso de placebo. A resposta ao adalimumabe foi rápida, com 57% de melhora média no escore PASI observada após 4 semanas do início do tratamento.

No caso da fototerapia, o uso a longo prazo de PUVA foi associado com aumento do risco de fotoenvelhecimento e neoplasias malignas cutâneas. Já na fototerapia UVB os dados foram menos definitivos.

Além disso o uso crônico do tratamento sistêmico convencional tem sido associado a um risco cumulativo de toxicidades em diferentes órgãos (por exemplo, hepatotoxicidade com metotrexato e nefrotoxicidade com a ciclosporina).⁶⁷⁻⁷⁰ Entre as publicações incluídas nesse estudo, 17 revisões sistemáticas ou metanálises avaliaram o tratamento sistêmico em pacientes diagnosticados com psoríase moderada-grave. Observamos alta heterogeneidade dos estudos desse tipo de tratamento, no entanto os resultados de análises indiretas sugeriram que os biológicos, quando comparados aos tratamentos sistêmicos convencionais, foram mais eficazes em relação aos desfechos avaliados.

Os estudos para o tratamento com biológicos avaliados comprovam a estabilidade da incidência de eventos adversos ao longo do tempo e a ausência de relatos de eventos não conhecidos.

Como os pacientes em tratamento com biológicos geralmente apresentam doenças crônicas, mais comumente as doenças cardiovasculares, pode gerar interpretação

erronea da relação entre o tratamento com biológicos e essas comorbidades. Essa interpretação pode acarretar a interrupção de tratamento.

A adoção do tratamento com biológicos para psoríase moderada a grave, principalmente em pacientes que não responderam adequadamente e/ou que não toleraram bem os tratamentos convencionais, traz um grande benefício e torna-se um incremento importante para o arsenal médico. O principal benefício é o controle clínico da doença, impactando diretamente na melhora na qualidade de vida e produtividade dos pacientes. No médio prazo os biológicos comprovadamente se demonstram eficazes, seguros e bem tolerados. O mesmo é observado no tratamento a longo prazo.

BLOCO VII – DADOS ECONÔMICOS

13. Avaliação Econômica

- **Objetivo**

O objetivo desta análise econômica foi a de determinar os custos e efeitos do tratamento com o imunobiológico adalimumabe e fototerapia, através de uma análise de custo-efetividade denominada custo por respondedor.

Foi considerado comparador o uso da fototerapia, uma vez que este é o único procedimento atualmente disponível no ROL da ANS para o tratamento da Psoríase Moderada a Grave e com uso de recursos diretos das Operadoras de Saúde.

- **População-alvo**

A população considerada nesta análise são os portadores de Psoríase Moderada a Grave, que já tenham utilizado fototerapia e terapia padrão (metotrexato, acitretina e ciclosporina) e falharam ao tratamento, estando em resposta inadequada e, de acordo com esse pleito, são candidatos ao uso de imunobiológicos.

- **Modelo Econômico**

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (124).

- **Perspectiva da análise**

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

- **Horizonte temporal**

Para avaliação de Custo por Respondedor foi utilizado como horizonte temporal, o endpoint primário da Revisão Sistemática de De Carvalho et al. (109) – a mesma

revisão sistemática utilizada pela CONITEC em sua avaliação dos imunobiológicos para psoríase moderada a grave (91).

- **Tipo de análise econômica**

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade, onde se busca mostrar o custo adicional necessário para obter um respondedor adicional, com base no PASI. (110) Este também é o desfecho utilizado em outras análises econômicas publicadas, inclusive pela CONITEC. (91)

Abaixo apresentamos a fórmula utilizada no cálculo do Custo por Respondedor:

Custo por Respondedor

$$= \frac{\text{Preço Unitário do medicamento} \times \text{Qtd. Unidades até a Resposta Clínica}}{\text{Porcentagem de Pacientes que Atingem Resposta Clínica}}$$

- **Mensuração de parâmetros**

Os dados de eficácia, efetividade, uso de recursos e custos foram obtidos a partir de revisão sistemática de literatura descrita. Os seguintes tópicos descrevem os dados incluídos na análise, como os desfechos de eficácia, doses e posologias, entre outros.

Foi selecionada como fonte das informações do modelo econômico, a metanálise de De Carvalho *et al.* 2017 (127), que avalia os desfechos em PASI 75, PASI 90 e PASI 100 e foi a mesma utilizada pela CONITEC em sua avaliação econômica para definição de incorporação dos imunobiológicos para Psoríase.(91)

Para cada tipo de desfecho PASI, foi calculado o número necessário para tratar (NNT), a partir dos resultados de diferença de risco (RD). A fórmula está apresentada na equação abaixo.

$$NNT = 1/RD \quad (129)$$

NNT – *number needed to treat*; RD – *risk difference*

Fonte: Altman *et al.* 1990 (130)

O NNT é uma medida epidemiológica usada para comunicar a eficácia de uma intervenção, e o resultado de seu cálculo pode ser interpretado da seguinte forma: quanto mais próximo de 1 for o NNT, ou seja, quanto menor for o NNT, maior é o

benefício da terapia; portanto, quanto maior for o NNT, pior será o benefício da terapia comparada à terapia base.

Tabela 11: Diferença de risco e NNT em PASI-75.

Período do desfecho primário (em semanas)		PASI-75			NNT - PASI 75		
		Diferença de risco	95% CI - inferior	95% CI - superior	IC - inferior	Basal	IC - superior
Humira	16	0,62	0,58	0,67	1,49	1,61	1,72
Fototerapia	12	n/d	n/d	n/d	n/d	3,4	n/d

- **Custo do Tratamento**

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com adalimumabe ou com fototerapia foram incluídos custos diretos. Esses compreenderam o uso de recursos farmacológicos, procedimento com fototerapia e médicos relacionados ao tratamento.

A fonte utilizada para os custos procedimentos e honorários médicos foi com base nos códigos dos procedimentos da CBHPM 2016, portes de 2018. O Preço adalimumabe foi obtidos a partir da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com ICMS 18%, consulta em abril de 2019.

Custos de tratamento para adalimumabe e fototerapia estão resumidos nas tabelas 12 e 13 .

Tabela 12. Custo de Tratamento com adalimumabe até a Resposta

Custo de Tratamento até a Resposta	Adalimumabe
N. Semanas até a Resposta	16
N. Unidades / Sessões até a Resposta	10
Custo de Tratamento	R\$ 40.083,10

Tabela 13. Custo de Tratamento com fototerapia até a Resposta

Custo de Tratamento até a Resposta	Fototerapia
N. Semanas até a Resposta	12
N. Sessões até a Resposta	36
Custo de Tratamento	R\$ 5.159,52

- **Resultados**

O custo por respondedor para cada imunobiológico foi calculado com base no custo de tratamento até a resposta pelo NNT.

Equação 2. Cálculo de ICER

$$\text{Custo por Respondedor} = \text{Custo do imunobiológico até a resposta} \times \text{NNT}$$

A tabela 14 mostra o NNT e o custo por respondedor calculado até a Resposta Clínica para imunobiológicos e Terapia Suporte.

Tabela 14. NNT PASI 75 e Custo por Respondedor

Tecnologia	N. Semanas até Reposta	NNT - PASI 75	Custo até a Resposta
Humira (Adalimumabe)	16	1,61	R\$64.650,16
Fototerapia	12	3,4	R\$17.542,37

- **Análise de sensibilidade determinística**

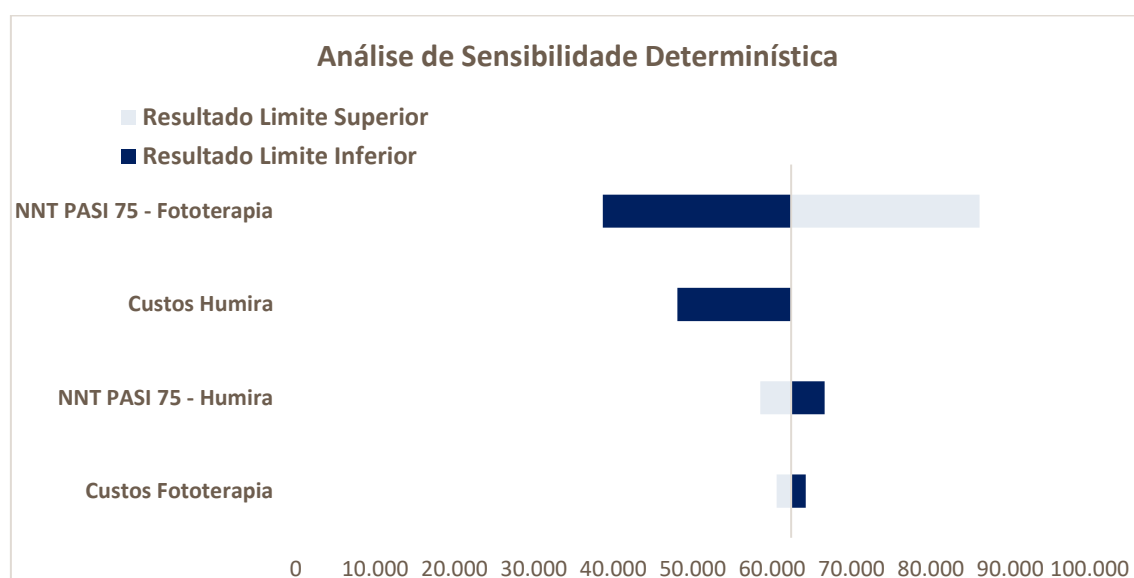
Para cobrir as incertezas dos parâmetros utilizados na análise de custo por respondedor, uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida. Valores mínimos e máximos do valor basal de cada parâmetro foram estimados a fim de avaliar como esses afetam o resultado. Os custos foram variados em +/- 20%.

Os parâmetros de custo com adalimumabe variaram apenas para baixo, numa taxa de desconto de 20%, mas não variaram para cima, uma vez que os valores reportados já são o Preço Lista – preço máximo permitido para comercialização pela CMED.

Tabela 15: Análise de sensibilidade determinística – parâmetros

	Resultado Limite Inferior	Resultado Basal	Resultado Limite Superior
Custos Fototerapia	64.256	62.412	60.568
NNT PASI 75 - Humira	66.615	62.412	58.527
Custos Humira	48.085	62.412	62.412
NNT PASI 75 - Fototerapia	38.664	62.412	86.160

A figura 16 apresenta o gráfico com o resultado da análise de sensibilidade determinística.



14. Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o objetivo de simular o impacto financeiro da incorporação de adalimumabe no tratamento de psoríase moderada a grave no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

- **População Elegível**

A população elegível foi definida por meio de uma abordagem epidemiológica. A partir da população de brasileiros adultos (indivíduos com idade maior ou igual a 18

anos) com acesso à Saúde Suplementar (ANS/2018), aplicou-se a prevalência da doença (1,31%) e, destes, o percentual de pacientes no estágio moderada a grave (20%). De acordo com as principais diretrizes de manejo da doença a primeira terapia preconizada para Psoríase Moderada a Grave é a Fototerapia. Após falha terapêutica da fototerapia (27%), preconiza-se o uso das terapias sistêmicas (metotrexato, acitretina e ciclosporina). Após a falha das terapias sistêmicas (24,8%), recomenda-se o uso de biológicos. Assumiu-se que o percentual máximo de penetração de adalimumabe seria de 15%.

O cálculo para definição da população elegível encontra-se abaixo na tabela 16.

Tabela 16: Definição da população elegível

Parâmetro	Índice	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
N. Beneficiários ANS - acima de 18 anos	ANS	37.910.550	37.910.550	38.383.519	38.838.984	39.276.463	[a]
População com Psoríase	1,31%	496.628	496.628	502.824	508.791	514.522	[b]
População Total com Psoríase em Placas Moderada a Grave	20,00%	99.326	99.326	100.565	101.758	102.904	[c]
População com Falha à Fototerapia	27,00%	26.818	26.818	27.153	27.475	27.784	[d]
População com Falha à Sistêmicos (MTX, Acitretina, Ciclosporina)	24,80%	6.651	6.651	6.734	6.814	6.890	[e]
População Total Elegível a Biológicos (Falha à Terapia Padrão)	15,00%	998	998	1.010	1.022	1.034	[f]

[a] ANS, Dez/2018, atualizado com a projeção do IBGE

[b] Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. International journal of dermatology. 2017;56(8):e167-e8.

[c] Relatório N. 385 Conitec - Incorporação de Adalimumabe, etanercepte, ustekinumabe, secukinumabe, infliximabe para Psoríase Moderada a Grave

[d] Almutawa et al., Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2013 Apr; 14(2):87-109

[e] Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. Br J Dermatol. 2011 Aug;165(2):399-406.

[f] Premissa com base no DATASUS - utilização de imunobiológicos em artrite reumatóide (incorporado desde 2010)

- **Custo de Tratamento**

O custo de tratamento anual de adalimumabe foi definido pelo custo unitário da seringa do medicamento multiplicado pelo número de doses necessárias para 1 ano de tratamento.

O custo anual de tratamento da terapia alternativa (comparador) foi feito com base no número de sessões de fototerapia preconizado e custos associados. As tabelas 17 e 18 apresentam o custo anual de tratamento de cada uma delas.

Tabela 17: Custo de Tratamento Anual com Adalimumabe para Psoríase Moderada a Grave

Custo Anual de Tratamento	Adalimumabe
N. Semanas por Ano	52
N. Seringas (40mg)/ano	26
Custo Anual de Tratamento	R\$ 104.216

Tabela 18: Custo de Tratamento Anual com Adalimumabe para Psoríase Moderada a Grave

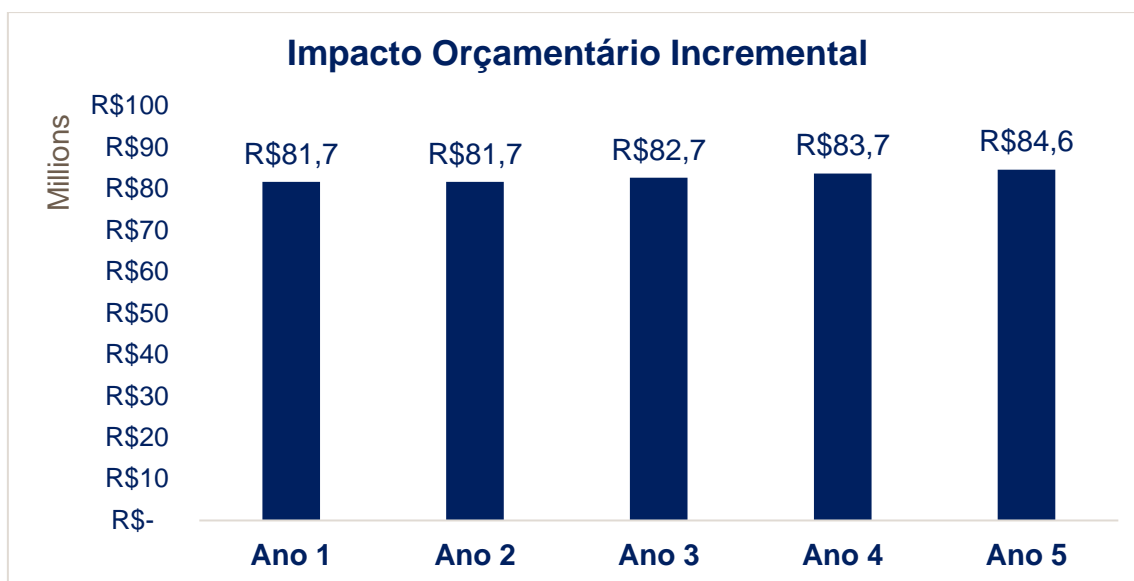
Custo Anual de Tratamento	Fototerapia
N. Semanas por Ano	52
Custo Anual de Tratamento	R\$ 22.357,92

- **Impacto Orçamentário**

Para o cálculo do impacto orçamentário, a população elegível foi multiplicada pelo custo anual de tratamento. Foi considerado que todos os pacientes em tratamento tiveram adesão de 100%, sem aplicar taxa de descontinuação ou falha terapêutica, o que torna a análise mais conservadora. A tabela 19 apresenta a análise de impacto orçamentário e o Impacto Orçamentário Incremental.

Tabela 19: Impacto Orçamentário e Impacto Orçamentário Incremental

Proposta Adalimumabe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Biológicos	R\$104.007.628	R\$104.007.628	R\$105.258.221	R\$106.508.813	R\$107.759.406
Fototerapia	R\$ 22.313.204	R\$ 22.313.204	R\$ 22.581.499	R\$ 22.849.794	R\$ 23.118.089
Impacto Orçamentário Incremental	R\$ 81.694.424	R\$ 81.694.424	R\$ 82.676.721	R\$ 83.659.019	R\$ 84.641.317
Impacto por Beneficiário acima de 18 anos	R\$ 0,23	R\$ 0,23	R\$ 0,23	R\$ 0,23	R\$ 0,23



De acordo com a análise de impacto orçamentário, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 81,7 milhões no primeiro ano de incorporação e R\$ 84,6 milhões no quinto ano, uma razão de R\$ 0,23 por mês por beneficiário acima de 18 anos no primeiro ano e uma média de R\$ 0,23 por mês considerando os 5 anos de incorporação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS - ECONÔMICO

A análise de custo-efetividade (custo por respondedor) indicou um custo por respondedor com adalimumabe incremental de R\$ 62.411,82 para PASI 75, em comparação com a fototerapia, cujo custo por respondedor foi de R\$ 17.542,37 para PASI 75. Estes resultados foram validados em análise de sensibilidade.

Já a análise de impacto orçamentário com base na epidemiologia apresentou um impacto incremental no primeiro ano de R\$ 81.7 milhões e no quinto ano de R\$ 84.7 milhões.

Foi realizada uma sub-análise para identificar o valor por beneficiário incremental com a incorporação de adalimumabe para pacientes com psoríase moderada a grave no SSS. O valor incremental foi de R\$ 0,23 por beneficiário acima de 18 anos, mostrando que o incremento não seria tão significativo comparado aos ganhos clínicos já apresentados nesse dossiê.

A análise foi realizada em uma perspectiva conservadora de potencial de pacientes, desconsiderando cerca de 33% dos portadores de psoríase que podem ter artrite psoriásica concomitantemente e, por ser uma indicação já coberta pelo ROL geraria uma redução potencial de 33% no impacto orçamentário.

Dadas as limitações de efetividade e segurança dos agentes sistêmicos convencionais e o desenvolvimento de terapias biológicas como adalimumabe, altamente eficazes no tratamento da psoríase moderada a grave, com perfil de segurança bem estabelecido, as diretrizes clínicas atuais sobre o manejo da doença recomendam, sem exceção, a incorporação dos imunobiológicos como adalimumabe na linha de cuidado dos pacientes.

CONCLUSÃO

Diante do apresentado nesse dossiê, fica evidente da perspectiva clínica e econômica que a incorporação dos imunobiológicos como **adalimumabe**, poderá trazer benefícios clínicos significativos para os pacientes com um incremento aceitável no impacto orçamentário da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. Portaria Nº1.229, de 5 de novembro de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_04_dpoc_2012.pdfhttp://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_04_dpoc_2012.pdf. Acessado em 2 de março de 2019.
2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):451–85.
3. Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso Latinoamericano de Psoriasis - Guías de Tratamiento. Actualización 2009. Buenos Aires: Sociedad Latinoamericana de Psoriasis; 2009. p. 33.
4. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl. 2):1–70.
5. Meier M, Sheth P. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009 Jan;38:1–20.
6. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis: new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jan;106(1–2):11–8, quiz 19.
7. Espinoza-González NA, Herz-Ruelas M, Ocampo-Candiani J, González-Soto R. Nueva y prometedora opción en psoriasis: la terapia biológica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(4):405–14.
8. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de psoríase. Rio de Janeiro: SBD; 2009. 116 p.
9. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–73.
10. Makredes M, Robinson D, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: A comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):405–10.
11. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24(Suppl. 2):31–5.
12. Williams JP, Meyers JA. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): the

economic and clinical costs. *Am J Manag Care*. 2002;8(Suppl. 21):S664-81.

13. Robinson DJ, Hackett M, Wong J, Kimball AB, Cohen R, Bala M, et al. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: an exploration using US healthcare claims data, 2001-2002. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(5):989–1000.
14. Andersson AM, Skov L, Thyssen JP, Egeberg A. Update on Comorbidities in Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(2):129–36.
15. Coates LC, Fitzgerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):291–304.
16. O’Rielly DD, Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):623–42.
17. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):109–18.
18. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet*. 2012 Dec 11;44(12):1341–8.
19. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
20. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Mar;29(1):3–9.
21. Chimenti MS, Ballanti E, Perricone C, Cipriani P, Giacomelli R, Perricone R. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmun Rev*. 2013 Mar;12(5):599–606.
22. Canbay A, Rünzi M, Gieseler R, Alamouti D, von Kobyletzki G, Stücker M, et al. Generalized pustulous psoriasis: A novel extraintestinal manifestation of Crohn’s disease? *Z Gastroenterol*. 2001;39(9):801–5.
23. Hammer B, Ashurst P, Naish J. Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut*. 1968;9(1):17–21.
24. Hoffmann R, Schieferstein G, Schunter F, Jenss H. Re: Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn’s disease and their relatives. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(6):787–8.
25. Hughes S, Williams SE, Turnberg LA. Crohn’s disease and psoriasis. *N Engl J Med*. 1983;308(2):101.

26. Lee FI, Bellary S V, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(8):962–3.
27. Rudikoff D, Baral J, Lebwohl M. Psoriasis and Crohn's disease. *Mt Sinai J Med*. 1999;66(3):206.
28. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):805–21.
29. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet*. 2008;45(2):114–6.
30. Ahmad T, Marshall S-E, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3628–35.
31. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007;122(2):201–6.
32. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80(2):273–90.
33. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):458–66.
34. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* (80-). 2006;314(5804):1461–3.
35. Sánchez FO, Linga Reddy MVP, Mallbris L, Sakuraba K, Ståhle M, Alarcón-Riquelme ME. IFN-regulatory factor 5 gene variants interact with the class I MHC locus in the Swedish psoriasis population. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1704–9.
36. Dideberg V, Kristjansdottir G, Milani L, Libioulle C, Sigurdsson S, Louis E, et al. An insertion-deletion polymorphism in the interferon regulatory Factor 5 (IRF5) gene confers risk of inflammatory bowel diseases. *Hum Mol Genet*. 2007;16(24):3008–16.
37. Kuek A, Hazleman BL, Östör AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83(978):251–60.
38. Christophers E, Metzler G, Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):59–65.

39. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: To treat or to manage? *Exp Dermatol*. 2014;23(10):705–9.
40. Naldi L, Mercuri S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):114–8.
41. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–94.
42. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010 Dec;18(4):297–304.
43. Menegon B, Pereira AG, Camerin AC. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population : a case – control study. 2014;(March 2011):518–25.
44. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):97–105.
45. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(1):10–5.
46. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–50.
47. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Psoríase. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 405–42.
48. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. 2nd ed. Rio de Janeiro: SBD; 2012. 172 p.
49. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
50. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
51. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):521–35.
52. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;1–2.
53. Romiti R, Fabricio LHZ, Souza CDS, Galvao LO, de Castro CCS, Terena AC, et al. Assessment of psoriasis severity in Brazilian patients with chronic plaque psoriasis attending outpatient clinics: a multicenter, population-based cross-sectional study

(APPISOT). The Journal of dermatological treatment. 2018:1-11.

54. Goldenberg G, Lanoue J, Dong J. New oral therapies for psoriasis a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(8):25–8.
55. Dermatologia DE, Takahashi MDF. Consenso Brasileiro de Psoríase. 2012.
56. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May;25(Suppl 2):12–8.
57. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451–85.
58. Mantilla JGC, Ardila CG, Gómez L C, editor. Guías de manejo de psoriasis: consenso colombiano. Bogotá: ASOCOLDERMA; 2008.
59. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May;25(Suppl 2):19–27.
60. Strober BE, Siu K, Menon K. Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1442–6.
61. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol*. 2004;150(Suppl 67):11–23.
62. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC et al. Risk of Malignancies in Psoriasis Patients Treated with Cyclosporine: a 5 y Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2003;120(2):211–6.
63. Papp KA, Armstrong AW, Reich K, Karunaratne M, Valdecantos W. Adalimumab Efficacy in Patients with Psoriasis who received or did not respond to prior systemic therapy: a pooled post hoc analysis of results from three double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):79–86.
64. Menter A, Tying S, Gordon K, Kimball A, Leonardi C, Langley R, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106–15.
65. Saurat J, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley R, Ortonne J, et al. Efficacy and safety

- results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Cancer*. 2008;158(3):558–66.
66. Gordon K, Langley R, Leonardi C, Toth D, Menter M, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):598–606.
 67. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):274–303.
 68. 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;159(3):513–26.
 69. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106–15.
 70. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598–606.
 71. Revicki D, Willian M, Saurat J, Papp K, Ortonne J, Sexton C, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):549–57.
 72. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol*. 2010 Apr;37(4):299–310.
 73. Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):304–11.
 74. Wu J, Kerdel F, Bereswill M, Teixeira H. Six-year interim results from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5 Suppl. 1):AB275.
 75. Kerdel F, Menter A, Wu J, Bereswill M, Arian D, Valdecantos W. Seven-year interim results from the ESPRIT 10-year post marketing surveillance registry of adalimumab for

- moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6 Suppl. 1):AB234.
76. Menter A, Thaç D. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. 2015;
77. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014;171(1):137–47.
78. Menter A, Papp K, Gooderham M, Pariser D, Augustin M, Kerdel F, et al. 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 Dermatology Venereol*. 2016;30(7):1148–58.
79. Burden AD, Warren RB, Kleyn CE, McElhone K, Smith CH, Reynolds NJ, et al. The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): Design, methodology and objectives. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):545–54.
80. 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.
81. 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;172:244–52.
82. Kim WB, Marinas JEC, Qiang J, Shahbaz A, Greaves S, Yeung J. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):237–41.
83. Lopes LC, Silveira MSDN, De Camargo MC, De Camargo IA, Luz TCB, Osorio-De-Castro TCB, et al. Patient reports of the frequency and severity of adverse reactions associated with biological agents prescribed for psoriasis in Brazil. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1155–63.
84. 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.
85. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, Lopez-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.

86.

87. Menter et al., Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15

88. Gordon K, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241–5

89. Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Apr; 14(2):87-109.

90. Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):553-62.

91. CONITEC. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave: Relatório de recomendação N. 385. Brasília; Outubro/2018.

92. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British journal of dermatology*. 2017;177(3):628-36

93. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis:Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30 Suppl 2:1-18. doi: 10.1111/jdv.13542.

94. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50.

95. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar;33(3):464-483. doi: 10.1111/jdv.15340
96. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12:CD011535
97. Yiu ZZ, 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2016;136(8):1584-91
98. 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. *The British journal of dermatology*. 2017;176(4):890-901
99. Carrera CG; et al. PACE study: real-life Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 100 response with biological agents in mod-sev psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2017 Nov 10:1-6
100. Kirby B, et al. Poster 029, presented at the 8th International Congress of Psoriasis from Gene to Clinic; 30 November–2 December 2017; London, UK
101. Marinas et al., Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicentre retrospective study, *Australasian Journal of Dermatology* (2018) 59, e11–e14 - doi: 10.1111/ajd.12548
102. Arnold et al., Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis, *Journal of the German Society of Dermatology (JDDG)* - DOI: 10.1111/ddg.13152
103. Torres et al., The DRAGON study: biologic DRug survival in Portuguese psOriasias patieNts, *European journal of dermatology : EJD*, 01 2018, Vol.28(5), pp.685-687
104. Dávila-Seijo et al., Infections in moderate-to-severe psoriasis patients treated with 1 biological drugs compared to classic systemic drugs: Findings from the

BIOBADADERM registry, The Journal of Investigative Dermatology (2016), doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034.

105. You et al., 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), Journal of Investigative Dermatology (2018) 138, 534e541; doi:10.1016/j.jid.2017.10.005
106. Menter A., et al; Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Sep;7(3):365-381
107. Wu JJ, et al. P8337 Presented at the AAD 2019, March 2019
108. Strober et al., "Systematic review of the real-world evidence of adalimumab safety in psoriasis registries", JEADV, Volume 32, Issue 12, December 2018, Pages 2126-2133 - DOI: 10.1111/jdv.15203