

Adalimumabe para Psoríase moderada a grave

RELATÓRIO DE REVISÃO RÁPIDA

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em
Saúde – DGITIS/MS

Sumário

Resumo Executivo.....	2
CONTEXTO.....	3
Registro da tecnologia na ANVISA	3
Estágio de incorporação ao SUS	3
PERGUNTA.....	3
MÉTODOS.....	4
Critérios de inclusão e de seleção.....	4
Definição da estratégia e realização da busca	4
Seleção das evidências	4
Avaliação da qualidade das evidências	5
EVIDÊNCIAS	5
SÍNTESE DOS RESULTADOS DA BUSCA ATUALIZADA	5
CONCLUSÃO	6
IDENTIFICAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO	6
DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES DOS RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO.....	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	7

Resumo Executivo

Tecnologia

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina IgG1, que contém sequências humanas de peptídeos. Atua inibindo o fator de necrose tumoral alfa (anti TNF-alfa).

Indicação

O adalimumabe é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica; artrite reumatoide; artrite psoriásica; espondilite anquilosante; espondilite axial não radiográfica; doença de Crohn; colite ulcerativa; hidradenite supurativa e uveíte.

Pergunta

O adalimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional?

Métodos

Foi realizada uma busca nas plataformas eletrônicas Medline (Pubmed) e Embase, seguindo estratégias de busca predefinidas.

Resultados

Após busca na literatura, foram selecionadas uma revisão sistemática com metanálise e duas revisões sistemáticas com comparação indireta. Em geral, o adalimumabe mostrou-se seguro e eficaz, porém estando apenas com eficácia superior ao etanercepte e apremilast. Também foi possível perceber que os medicamentos mais novos (brodalimumabe, ixequinumabe e secuquinumabe) apresentaram avaliações melhores nas comparações indiretas.

Conclusão

Neste relatório de revisão rápida, concluiu-se as evidências atualmente disponíveis mostraram que o adalimumabe mostrou-se superior em relação aos desfechos de eficácia apenas ao etanercepte e apremilast, com os outros biológicos considerados mais eficazes. A recomendação da Conitec baseou-se não apenas em análise de evidências clínicas, mas também na avaliação econômica e custos. Sendo assim, sugere-se que outros estudos sejam realizados, para melhor embasar a recomendação.

CONTEXTO

A Psoríase é uma doença crônica que acomete principalmente a pele e as articulações e que tem fatores genéticos, ambientais e imunobiológicos envolvidos na sua fisiopatologia. Nessa condição, a produção de citosinas inflamatórias está elevada, gerando um efeito nos vasos, na insulina, na imunidade e no metabolismo lipídico. Devido a isso, os pacientes acometidos por essa doença têm um risco maior de desenvolver outras, em especial do sistema cardiovascular e metabólico. A psoríase acomete homens e mulheres igualmente e em qualquer idade, sendo que a maior incidência acontece na segunda e na quinta década de vida. Os pacientes acometidos por essa doença têm um risco maior de desenvolver outras, em especial do sistema cardiovascular e metabólico. Os sintomas são caracterizados por lesões clássicas como placas eritematoescamosas bem delimitadas, assintomáticas ou pruriginosas, acometendo áreas de atrito (região sacra e pré-tibial, cotovelo, couro cabeludo e joelhos)^{1,2}.

Registro da tecnologia na ANVISA

O adalimumabe tem registro válido na ANVISA³, com indicação aprovada para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional⁴⁻⁶.

Além do Humira (Abbvie Farmacêutica LTDA), outros dois medicamentos (biossimilares) tem registro: Amgevita (Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA) e Hyrimoz (Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA)³.

Estágio de incorporação ao SUS

No Relatório de Recomendação nº 385/2018², da Conitec, foi analisada a proposta de incorporação do adalimumabe, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave refratária aos tratamentos convencionais, visando sua incorporação no SUS.

Os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha da psoríase (terapia padrão). O relatório recomenda ainda a incorporação do secuquinumabe e do ustequinumabe para segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, e a não incorporação do infliximabe.

PERGUNTA

O adalimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional?

P: pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional;

I: adalimumabe;

C: sem restrição de comparadores;

O: sem restrição de desfechos de eficácia e segurança;

S: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

MÉTODOS

Crítérios de inclusão e de seleção

Foram selecionadas revisões sistemáticas e, na escassez destas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança do adalimumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e ano de publicação dos estudos.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline (Pubmed) e Embase, em 17 de dezembro de 2019. Para o Medline, a estratégia de busca foi elaborada com o termo “Mesh” e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Quanto ao Embase, foram utilizados os termos Emtree, próprios da base. Em ambas as bases se limitou a busca a partir de 01/08/2007 (a busca do relatório de recomendação nº 385/2018 foi até dia 21/08/2007). As estratégias de busca e seus resultados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e plataformas utilizadas.

Plataforma	Estratégia	Resultados
Medline (Pubmed)	(((((("Psoriasis"[Mesh]) OR Psoríases) OR Psoriasis[tw])) AND (((("Adalimumab"[Mesh]) OR "Adalimumab") OR Humira)) AND (((((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))) OR systematic [sb]))))	66
Embase	psoriasis:ab,ti AND adalimumab:ab,ti AND ('systematic review':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti) AND [1-8-2018]/sd NOT [2-2-2020]/sd	33
Total		99
Total sem duplicatas		79

Seleção das evidências

Foram identificadas 99 referências, excluindo as duplicatas, utilizando as estratégias de busca descritas acima. Após as etapas de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram seis⁷⁻¹² publicações. Destas, três⁷⁻⁹ já estão incluídas e analisadas no Relatório de Recomendação nº 385/2018².

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade dos estudos avaliados neste parecer foi realizada pelo AMSTAR 2¹³. Cabe ressaltar que o AMSTAR avalia a qualidade do relato, e não a questões metodológicas. O estudo de Loss e colaboradores (2018)¹⁰ obteve baixa qualidade, especialmente devido a falta de avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão e a não discussão sobre a heterogeneidade dos estudos e os impactos. Já os outros dois estudos, Sawyer (2019)¹¹ e Guan (2019)¹² obtiveram qualidade moderada.

EVIDÊNCIAS

Segundo o Relatório de recomendação da Conitec², o adalimumabe apresentou boa resposta terapêutica para o tratamento de psoríase moderada a grave que não respondem a terapia sistêmica atualmente disponível, de acordo com as evidências disponíveis. Outro ponto considerado no relatório foi a avaliação econômica, que concluiu que o adalimumabe parece ser a tecnologia com melhor custo por resposta, seguido do etanercepte e infliximabe.

SÍNTESE DOS RESULTADOS DA BUSCA ATUALIZADA

Loos e colaboradores (2018)¹⁰ realizaram uma metanálise e comparação indireta com o objetivo de avaliar os benefícios e riscos de oito medicamentos (adalimumabe, etanercept, infliximabe, ustekinumabe, secuquinumabe, ixequinumabe, brodalumabe e apremilast) aprovados pelo FDA para psoríase em placa moderada a grave. Os autores realizaram uma revisão sistemática nas bases MedLine, Embase e Cochrane por estudos fase III que avaliaram os medicamentos em pacientes adultos com psoríase em placa de moderada a grave.

Foram incluídos 34 ECR fase III, sendo oito ensaios *head-to-head*. Os participantes tinham em média de 43 a 46 anos, com a doença por 16 a 19 anos, sendo o PASI no baseline de 19 a 28. Dentre os participantes de todos os estudos, 22 a 28% tinham artrite psoriática.

Em todos os estudos, o desfecho primário foi avaliado ao final do período de indução (de 10 a 16 semanas, dependendo do medicamento avaliado). Para o desfecho PASI, todos os medicamentos avaliados apresentaram PASI 75 maior em comparação com o placebo. Como resultado da comparação indireta, o ixequinumabe apresentou-se superior aos demais medicamentos, sendo o adalimumabe o sexto, estando acima apenas do etanercepte e apremilast.

No que diz respeito aos eventos adversos, a maioria foi leve a moderado. O infliximabe apareceu como o que tem maior taxas de infecção, enquanto o apremilast apresenta maior incidência de náusea e diarreia.

Sawyer e colaboradores (2019)¹¹ também realizaram uma comparação indireta incluindo estudos controlados por placebo que relataram resultados da fase de manutenção para

brodalumabe, ixequimabe, secuquinumabe, infliximabe, ustequinumabe, adalimumabe, etanercept e apremilast.

Concluíram que as terapias de última geração (brodalimumabe, ixequinumabe e secuquinumabe) apresentaram melhor desempenho, seguidos do ustequinumabe, infliximabe, adalimumabe, etanercept e apremilast. Tais achados corroboram com os encontrados em outras comparações indiretas, como a de Nast e colaboradores (2015)¹⁴, que para PASI 75 em 24 semanas os melhores resultados foram relatados para o infliximabe, secuquinumabe, ustequinumabe, seguidos de adalimumabe, etanercept e apremilast.

O estudo de **Guan e colaboradores** (2019)¹² avaliou a segurança clínica do adalimumabe em pacientes com psoríase, por meio de uma metanálise que incluiu 20 estudos. Os autores concluíram que o uso do adalimumabe aumenta a incidência de eventos adversos, infecção e reação no local da aplicação, em comparação com o placebo. Por outro lado, não foi demonstrado associação entre o adalimumabe e eventos adversos e infecções graves e a descontinuação dos estudos.

CONCLUSÃO

O Relatório de recomendação da Conitec nº385/2018 avaliou cinco medicamentos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe) para psoríase em placas moderada a grave, recomendando a incorporação do adalimumabe para primeira etapa do tratamento após falha da terapia de primeira linha; secuquinumabe e ustequinumabe para segunda etapa após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento; e não incorporação do infliximabe. O relatório comenta que o plenário considerou que o adalimumabe apresentou menor custo-resposta enquanto que o secuquinumabe apresentou melhor resposta clínica.

Diante de novas evidências encontradas pela busca realizada nesta revisão rápida, as duas comparações indiretas incluídas avaliaram os medicamentos disponíveis (adalimumabe, etanercept, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe, ixequinumabe, brodalumabe e apremilast) e concluíram que o adalimumabe apresenta melhor eficácia apenas quando comparado ao etanercepte e o apremilast.

Portanto, sugere-se que outros estudos sejam conduzidos, avaliando o conjunto de terapias atualmente disponíveis no que diz respeito a evidências e avaliação econômica, uma vez que outros fatores podem influenciar na decisão.

IDENTIFICAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – Ministério da Saúde

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Psoríase. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Portaria_SAES_SCTIE_10_2019.pdf. Acessado em 03/12/2019.
- 2 Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 385/2018. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoriase.pdf. Acessado em: 03/12/2019.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/> Acesso em: 17/12/2019.
- 4 Bula do medicamento Humira (adalimumabe). Disponível em: <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbviecorp/br/docs/HUMIRA-VP.pdf>. Acessado em: 03/12/2019.
- 5 Bula do medicamento Amgevita (adalimumabe).
- 6 Bula do medicamento Hyrimoz (adalimumabe).
- 7 Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mustapa MFM, Samarasekera E, Burden AD, Murphy R, Owen CM, Parslew R, Venning V, Warren RB, Smith CH, Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, The Journal of Investigative Dermatology (2017), doi: 10.1016/j.jid.2017.04.009.
- 8 Duarte A, Mebrahtu T, Gonçalves PS, Harden M, Murphy R, Palmer S, et al. Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2017 Nov;21(64):1-244. doi: 10.3310/hta21640.
- 9 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 (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12:CD011535. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- 10 Loss AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative Effectiveness of Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Am Acad Dermatol. 2018 Jul;79(1):135-144.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.027. Epub 2018 Feb 10.
- 11 Sawyer LM, Comic L, Levin LA, Gibbons C, Moller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb;33(2):355-366. doi: 10.1111/jdv.15277. Epub 2018 Oct 31.

12 Guan X, Zhang CL. An update on clinical safety of adalimumab in treating psoriasis: A systematic review and meta-analysis based on 20 randomized controlled trials. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Feb 4. doi: 10.1111/jocd.12868.

14 Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2641–2648.

13 SHEA, B.J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 21, p. 358, 2017. Disponível em: <https://amstar.ca/index.php>.