

## **REVISÃO RÁPIDA**

### **Guselcumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave**

## Sumário

Resumo Executivo .....	3
Contexto .....	4
Registro da tecnologia na Anvisa .....	4
Estágio de incorporação ao SUS .....	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais .....	4
Pergunta .....	4
Métodos .....	5
Critérios de inclusão e de seleção .....	5
Definição da estratégia e realização da busca .....	5
Seleção das evidências .....	5
Avaliação da qualidade das evidências .....	5
Evidências .....	5
Síntese dos resultados .....	9
Conclusão .....	9
Referências .....	10
Identificação dos responsáveis pela elaboração .....	11
Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração; .....	11

## Resumo Executivo

### Tecnologia

O guselcumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga de forma seletiva à interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade. Sua importância reside no fato de que os níveis de IL-23 são elevados na pele de pacientes com psoríase em placa e como o guselcumabe bloqueia de forma seletiva essa interleucina, exerce efeitos clínicos ao interromper a sinalização, ativação e cascatas de citocina mediadas por IL-23.

### Indicação

O guselcumabe é um produto biológico com indicação para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave que são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia.

### Pergunta

Guselcumabe é eficaz ou seguro para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que apresentaram falha da terapia sistêmica?

### Métodos

Realizou-se busca sistemática no Pubmed e Cochrane Library em 12 de novembro de 2019. A pesquisa recuperou 33 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram quatro publicações. Essas foram inteiramente lidas e incluídas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados.

### Resultados

Os quatro ensaios clínico randomizados que avaliaram o guselcumabe com placebo ou comparador ativo, mostram-se semelhantes em termos de população e, em geral, os resultados de eficácia com o guselcumabe foram consistentes e de similar magnitude. Todos os estudos apontam para melhor eficácia do guselcumabe em comparação com os outros agentes biológicos mencionados e bom perfil de segurança. Em geral, os estudos apresentaram boa qualidade metodológica com baixo risco de viés.

### Conclusão

Os estudos apontaram para melhor eficácia do guselcumabe com bom perfil de segurança. No entanto, são necessários estudos de longa duração que avaliem a eficácia e a segurança a longo prazo.

## Contexto

### Registro da tecnologia na Anvisa

O guselcumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga de forma seletiva à interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade. Sua importância reside no fato de que os níveis de IL-23 são elevados na pele de pacientes com psoríase em placa e como o guselcumabe bloqueia de forma seletiva essa interleucina, exerce efeitos clínicos ao interromper a sinalização, ativação e cascatas de citocina mediadas por IL-23(2).

Guselcumabe foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária no dia 23/03/2018 e possui o seguinte registro vigente:

- Princípio ativo: guselcumabe
- Marca disponível no mercado: Tremfya - 100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML

O medicamento está enquadrado na categoria de produto biológico novo e é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave que são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia<sup>1</sup>.

### Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data, guselcumabe não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Psoríase(3) do Ministério da Saúde não contempla o guselcumabe. No entanto, preconiza os seguintes tratamentos para a psoríase em placas moderada a grave: corticosteroides tópicos, calcipotriol, fototerapia, metotrexato, acitretina, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, secuquimumabe e ustequimumabe.

## Pergunta

Guselcumabe é eficaz ou seguro para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que apresentaram falha da terapia sistêmica?

<b>População</b>	pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que apresentaram falha da terapia sistêmica
<b>Intervenção</b>	guselcumabe
<b>Comparadores</b>	adalimumabe, etanercepte, ustequimumabe ou secuquimumabe
<b>Desfechos</b>	Eficácia: PASI 90 ( <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ), IGA ( <i>Investigator Global Assessment</i> ) e DLQI ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> ). Segurança: óbito, eventos adversos graves e infecções graves
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas com ou sem metanálise

## Métodos

### Crítérios de inclusão e de seleção

Revisões sistemáticas com ou sem metanálise ou ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliaram o guselcumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave comparado a outros medicamentos biológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento da psoríase, a saber: adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe ou ustequinumabe.

### Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas Medline via Pubmed e Cochrane Library em 12 de novembro de 2019, com estratégias de busca baseadas no acrônimo PICO, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Resultados
Medline	("guselkumab"[Supplementary Concept] OR "guselkumab"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb])	32
The Cochrane Library	Guselkumab AND psoriasis	1

### Seleção das evidências

A pesquisa nas bases de dados recuperou 33 registros. Após a remoção das duplicatas, foi realizada a exclusão dos estudos não elegíveis, pela leitura de título e resumo. Dessa forma, restaram quatro publicações que foram lidas na íntegra e que compõem esta revisão.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi efetuada com auxílio da Ferramenta da Colaboração Cochrane(1) para avaliação do risco de viés.

### Evidências

As características e o sumário das evidências dos estudos selecionados estão dispostos na tabela 2 e, por sua vez, a avaliação da qualidade na tabela 3.

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos

Estudo/ano	Objetivo	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados
Blauvelt, 2017(4)  (VOYAGE 1)	Comparar eficácia e segurança de guselcumabe com adalimumabe e placebo em pacientes com psoríase tratados por 1 ano.	ECR, fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo.	Número de participantes: 837	Pacientes adultos com diagnóstico de psoríase em placas de moderada a grave candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.	<b>Grupo 1:</b> Guselcumabe 100 mg na semana 0, 4 e 12, e a cada 8 semanas por via s.c. <b>Grupo 2:</b> placebo na semana 0, 4 e 12 e guselcumabe 100 mg na semana 16 e 20 e a cada 8 semanas por via s.c. <b>Grupo 3:</b> adalimumab 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 1 e cada 2 semanas por vias s.c.	<b>Primário:</b> número e proporção de pacientes que atingiram escore 0 ou 1 na semana 16 e que atingiram resposta PASI 90 <b>Outros desfechos relevantes:</b> IGA, PASI, ss-IGA, hf-PGA, f-PGA, NAPSI, DLQI	<b>Guselcumabe vs. placebo vs. adalimumabe</b> <b>IGA 0/1 na semana 16:</b> 280 (85,1%) vs. 12 (6,9%) vs. 220 (65,9%); p<0,001 <b>PASI 90 na semana 16:</b> 241 (73,3%) vs. 5 (2,9%) vs. 166 (49,7%); p<0,001  <b>DLQI semana 0 a 16</b> Pacientes com pontuação basal; alteração da avaliação basal, média (desvio padrão) 322;-11,2 (7,2) vs. 170; -0,6 (6,4) vs. 328; -9,3 (7,8)
Reich, 2017(5)  (VOYAGE 2)	Avaliar a eficácia e segurança de guselcumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave versus placebo e adalimumabe, incluindo tratamento de descontinuação e mudança de adalimumabe não-respondedores para guselcumabe.	ECR, fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo.	Número de participantes: 992	Pacientes adultos com diagnóstico de psoríase em placas de moderada a grave candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.	<b>Grupo 1:</b> Guselcumabe 100 mg na semana 0, 4, 12 e 20 e a cada 8 semanas por via s.c. <b>Grupo 2:</b> placebo na semana 0, 4 e 12 e guselcumabe na semana 16 e 20 e a cada 8 semanas por via s.c. <b>Grupo 3:</b> adalimumab 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 1 e cada 2 semanas por vias s.c.	<b>Primário:</b> número e proporção de pacientes que atingiram escore 0 ou 1 na semana 16 e que atingiram resposta PASI 90 <b>Outros desfechos relevantes:</b> IGA,PASI, ss-IGA, hf-PGA, f-PGA, NAPSI, DLQI, SF-36	<b>IGA 0/1 na semana 16:</b> 417 (84,1%) vs. 21 (8,5) vs. 168 (67,7%); p<0,001 <b>PASI 90 na semana 16:</b> 347 (70,0%) vs. 6 (2,4%) vs. 116 (46,8%); p<0,001  <b>DLQI semana 0 a 16:</b> Pacientes com pontuação basal, alteração da avaliação basal, média (desvio padrão)

							495, -11,3 (6,8) vs. 248, -9,41 (6,605) vs. 247, -9,7 (6,8); p<0,001
Langley, 2017(6) (NAVIGATE)	Avaliar a eficácia e segurança de guselcumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave com inadequada resposta a ustequinumabe.	ECR, fase III, multicêntrico, duplo-cego.  16 semanas open-label 28 semanas randomizado com comparador ativo 16 semanas follow-up	Número de participantes: 872 no período <i>open-label</i> , dos quais 268 pacientes foram randomizados a partir da semana 16	Pacientes adultos com diagnóstico de psoríase em placas de moderada a grave candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.	<b>Grupo 1:</b> Guselcumabe 100 mg na semana 16 e 20 e a cada 8 semanas por via s.c. <b>Grupo 2:</b> ustequinumabe (45 mg se peso ≤ 100 kg e 90 mg se ≥ 100 kg) na semana 16 e a cada 12 semanas	Número de visitas na qual os pacientes atingiram escore IGA de 0 ou 1 e grau de melhora ≥ 2 na semana 16 e durante a semana 28 a 40 <b>Outros desfechos relevantes:</b> IGA, PASI, DLQI	Guselcumabe vs. ustequinumabe <b>IGA 0/1 e grau de melhora de melhora ≥2- na semana 28-40:</b> 1,5 vs. 0,7; p<0.001; <b>IGA 0/1 e grau de melhora ≥2- na semana 28:</b> 31,1% vs 14,3%; p=0.001 e <b>semana 52:</b> 36,3% vs 17,3%; p<0.001. <b>PASI na semana 52</b> <b>PASI 90:</b> 51,1% vs 24,1%; p<0.001 <b>DLQI 0/1:</b> 38,8% vs 19,0%; p=0.002  Guselcumabe vs. ustequinumabe <b>≥1 evento adverso após a semana 16:</b> 64,4% vs.55,6%; infecções foram o tipo mais frequente (41,5% vs. 35,3%), especialmente nasofaringite e infecções do trato respiratório superior. <b>≥1 evento adverso sério:</b> 6,7% (n=9) vs. 4,5% (n=6)
Reich et al. 2019(7) (ECLIPSE)	Demonstrar a superioridade de resposta clínica na semana 48 do guselcumabe versus secuquinumabe.	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo cego, multicêntrico, comparador ativo-controlado	1048 participantes	Pacientes adultos com diagnóstico de psoríase em placas de moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica	Guselcumabe 100 mg (1 injeção) e placebo (1 injeção) na semana 0, 4 e 12 e a cada 8 semanas Secuquinumabe 300 mg (2 injeções de 150 mg) na	PASI e IGA	Guselcumabe vs. secuquinumabe <b>Desfecho primário PASI 90 na semana 48:</b>

					semana 0, 1, 2, 3 e 4 e a cada 4 semanas		<p>451 [84%] vs. 360 [70%] IC 95% 9-2–19-2; p &lt; 0,0001</p> <p><b>PASI 90 na semana 12:</b> 369 (69%) vs. 391 (76%) <b>IGA 0 na semana 48:</b> 332 (62%) vs. 259 (50%) <b>IGA 0/1 na semana 48:</b> 454 (85%) vs. 385 (75%)</p>
<p>Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; sc: subcutânea; IGA: avaliação global do investigador; PASI: índice de gravidade da psoríase por área; ss-IGA: avaliação global do investigador específica para couro cabeludo; hf-PGA: avaliação global do investigador das mãos e/ou pés; f-PGA: avaliação global do médico das unhas dos dedos das mãos; NAPSÍ: índice de gravidade da psoríase ungueal; DLQI: índice de qualidade de vida em dermatologia.</p>							



Tabela 3 – Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados

Estudo	Domínio						
	Geração da sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfechos	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
VOYAGE 1	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
VOYAGE 2	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
NAVIGATE	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
ECLIPSE	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo

Julgamento: Baixo = baixo risco de viés; Alto = alto risco de viés; Incerto = risco de viés incerto

## Síntese dos resultados

A revisão da literatura permitiu identificar quatro ensaios clínicos randomizados, de fase III, que preencheram os critérios de inclusão do presente estudo. Os ensaios clínicos avaliaram a eficácia(4–7) e a segurança do guselcumabe(4–6) em relação ao placebo ou comparador ativo (adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe) em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.

Os estudos são semelhantes em termos de população e, em geral, os resultados de eficácia com o guselcumabe foram consistentes e de similar magnitude. Todos apontam para melhor eficácia do guselcumabe em comparação com os outros agentes biológicos mencionados e bom perfil de segurança. Em geral, os estudos apresentaram boa qualidade metodológica com baixo risco de viés, como pode ser visualizado na tabela 3.

As principais limitações associadas aos estudos foram: o tamanho e a curta duração dos ensaios que impedem a avaliação da eficácia e segurança a longo prazo ou de efeitos adversos raros ou latentes(4–7); o tamanho da amostra e ausência de observação longitudinal, perda diferencial nos grupos de tratamento com guselcumabe e adalimumabe e a re-randomização de respondedores PASI 90 para manutenção ou perda/retratamento, o qual pode ter comprometido a randomização inicial(5); ausência de um grupo controle verdadeiro e perda diferencial de pacientes entre os grupos de tratamento(6).

Vale citar, ainda, que todos os estudos selecionados foram financiados pela Janssen-Cilag Farmacêutica, produtora do guselcumabe.

## Conclusão

Nesta revisão foram incluídos estudos que compararam o guselcumabe com todos os biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase, adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, exceto com etanercepte. Embora os estudos tenham apontado para melhor eficácia do guselcumabe com bom perfil de segurança, são necessários estudos de longa duração que avaliem a eficácia e a segurança a longo prazo. Ademais, faz-se necessária análise mais detalhada, incluindo avaliação econômica com impacto orçamentário, a fim de se definir qual seria a posição do guselcumabe no tratamento da psoríase no SUS. Se primeira linha, como o adalimumabe, após falha com terapia padrão ou na segunda etapa do tratamento, após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento, como secuquinumabe e ustequinumabe.

## Referências

1. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 18 de outubro de 2011 [citado 25 de dezembro de 2019];343. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
2. Tremfya: guselcumabe. (bula). Sao Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA.; 2019.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. 2019.
4. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. março de 2017 [citado 16 de dezembro de 2019];76(3):405–17. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962216311574>
5. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. março de 2017 [citado 16 de dezembro de 2019];76(3):418–31. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962216311586>
6. Langley RG, Tsai T -F., Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* [Internet]. janeiro de 2018 [citado 16 de dezembro de 2019];178(1):114–23. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.15750>
7. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. setembro de 2019 [citado 17 de dezembro de 2019];394(10201):831–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619317738>