



Propostas de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Ciclo 2019-2020

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol: **“Imunobiológicos subcutâneos e/ou endovenosos para o tratamento de Psoríase Moderada a Grave (com diretriz de utilização)”**

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Responsável:

Dr. Paulo Antonio Oldani Felix – CRM: RJ- 478659

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ABREVIATURAS.....	8
SUMÁRIO EXECUTIVO	9
BLOCO I – IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE.....	13
BLOCO III – PROBLEMA DE SAÚDE – PSORÍASE MODERADA À GRAVE.....	14
1.1. Patogenia	14
1.2. Apresentação clínica e a percepção do paciente	17
1.3. Comorbidades, morbidade e mortalidade associadas à psoríase	23
1.4. Avaliação de gravidade	27
1.4.1. Discussões mais recentes sobre as metas de tratamento da psoríase moderada a grave ..	30
1.5. Epidemiologia	31
1.5.1. Epidemiologia no Brasil.....	32
1.6. Impacto da doença	32
1.6.1. Qualidade de vida relacionada à saúde	32
1.6.2. Impacto no trabalho.....	34
1.7. Impacto econômico da psoríase.....	35
BLOCO IV – TECNOLOGIA EM SAÚDE – IMUNOBIOLOGÍCOS SUBCUTÂNEOS OU ENDOVENOSOS	37
1.8. Tratamentos Atualmente Disponíveis e Necessidades Médicas Não Atendidas	37
1.8.1. Fototerapia/fotoquimioterapia.....	38
1.8.2. Tratamento Sistêmico ou Convencional	38
1.8.3. Metotrexato (125)	39
1.8.4. Acitretina (125)	40
1.8.5. Ciclosporina (125).....	41
1.9. Imunobiológicos no tratamento de Psoríase Moderada a Grave	42
1.9.1. ANTI-TNF α :	42
1.9.2. Inibidores de Interleucina:.....	42
1.9.3. Posologia e via de administração	43

1.10. Diretrizes Clínicas para o Tratamento de Psoríase Moderada À Grave	44
2.1. Consenso Brasileiro para o manejo da Psoríase Moderada a Grave.....	47
2.2. Proposta de DUT (diretriz de utilização)	49
BLOCO V – TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR).....	50
2.2.1. Tecnologia Alternativa (Comparador) - Fototerapia	50
BLOCO VI – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	52
2.3. Imunobiológicos para Psoríase moderada a grave: Evidências científicas de eficácia e segurança – Revisão Sistemática.....	52
2.3.1. Objetivos	52
2.3.2. Métodos.....	52
2.3.3. Resultados	53
2.3.4. Eficácia e segurança dos medicamentos imunobiológicos em estudos clínicos randomizados com duração entre 8 e 24 semanas.....	56
2.3.5. Eficácia dos medicamentos imunobiológicos em estudos clínicos randomizados com duração acima de 40 semanas	65
2.3.6. Segurança dos medicamentos imunobiológicos em estudos clínicos randomizados com relação a toxicidades específicas.....	68
2.4. Outras Evidências	70
2.4.1. Eficácia e segurança de adalimumabe em longo prazo.....	70
2.4.2. Estudos Observacionais e Retrospectivos relacionados à sobrevida dos biológicos e segurança em longo prazo	76
2.5. Horizonte Tecnológico.....	83
2.6. Discussão e Conclusões	85
Bloco VII – Dados Econômicos	89
2.7. Revisão da literatura.....	89
2.7.1. Estudos econômicos publicados.....	89
2.7.2. Recomendação de Biológicos para Psoríase Moderada a Grave de outras Agências de ATS (Avaliação de Tecnologia em Saúde)	91
2.8. Avaliação Econômica de Imunobiológicos para Psoríase Moderada a Grave na Perspectiva da Saúde Suplementar	94
2.8.1. Objetivo.....	94
2.8.2. População-alvo.....	94
2.8.3. Modelo Econômico	95

2.8.4.	Perspectiva da análise	95
2.8.5.	Intervenção e Comparador	95
2.8.6.	Horizonte temporal.....	95
2.8.7.	Taxa de desconto	95
2.8.8.	Tipo de análise econômica	95
2.8.9.	Estrutura do modelo	96
2.8.10.	Mensuração de parâmetros.....	96
2.8.11.	Mortalidade	96
2.8.12.	Parâmetros de eficácia.....	96
2.8.13.	Uso de recursos – custo do tratamento.....	99
2.8.14.	Resultados	100
2.8.15.	Robustez do modelo	101
2.9.	Análise de Impacto Orçamentário.....	105
2.9.1.	População Elegível.....	105
2.9.2.	Curva de Adoção da Nova Tecnologia	108
2.9.3.	Custo de Tratamento	108
2.9.4.	Impacto Orçamentário.....	109
2.9.5.	Impacto Orçamentário Incremental.....	110
2.9.6.	Considerações - Impacto Orçamentário	112
CONCLUSÃO		113
Referências		115

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sinais e sintomas mais prevalentes entre 17.990 pacientes com psoríase de acordo com a pesquisa EUROPSON (7)	21
Tabela 2: Risco de mortalidade por causas selecionadas entre pacientes com psoríase grave e um grupo controle (22).....	25
Tabela 3: Prevalência da psoríase (13, 15, 16).....	32
Tabela 4: Principais diretrizes clínicas e consensos internacionais, e um resumo de suas recomendações para o manejo da psoríase moderada a grave.....	45
Tabela 5: Estratégia PICO para a revisão sistemática da literatura	52
Tabela 6: Comparações realizadas nos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura publicada pela colaboração Cochrane (52).....	57
Tabela 7: Metanálises de comparações diretas envolvendo os agentes imunobiológicos de interesse e outras intervenções relevantes (52).....	59
Tabela 8: Efeito relativo entre as intervenções de interesse	63
Tabela 9: Efeito relativo entre as intervenções de interesse	64
Tabela 10: Metanálises de Comparações Indiretas – PASI 75 em 52 semanas (51)	66
Tabela 11: Metanálises de Comparações Indiretas – PASI 90 em 52 semanas (51)	66
Tabela 12: Metanálises de Comparações Indiretas – PASI 100 em 52 semanas (51)	67
Tabela 13: Risco de eventos cardiovasculares maiores em estudos clínicos randomizados avaliando o uso de imunobiológicos para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (50).	69
Tabela 14: Risco de infecções graves em estudos clínicos controlados que avaliam o uso de imunobiológicos para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (53)	69
Tabela 15: Status de utilização de adalimumabe através do período de observação.....	73
Tabela 16: Taxas de incidência de eventos adversos emergentes ao tratamento.	75
Tabela 17: Probabilidade cumulativa para a sobrevida do medicamento em diferentes intervalos de tempo. Villarasa, 2016. (9).....	77
Tabela 18: Funções de sobrevida dos biológicos avaliados estratificadas pela razão de descontinuação, após 1, 2 e 3 anos. Warren, 2015. (11)	81
Tabela 19: Sobrevida de quatro agentes imunobiológicos conforme revisão sistemática da literatura com estudos de mundo real (89).....	87

Tabela 20: Taxas de falha e sobrevida dos tratamentos com imunobiológicos e com terapias sistêmicas convencionais (33)	87
Tabela 21: Análises econômicas completas e parciais na literatura - imunobiológicos para psoríase moderada a severa – características.....	90
Tabela 22: Eficácia - PASI 75 – NNT e Diferença de Risco.....	97
Tabela 23: Eficácia – PASI 90 – NNT e Diferença de Risco.....	98
Tabela 24: Eficácia – PASI 100 – NNT e Diferença de Risco.....	98
Tabela 25: Custo do tratamento até resposta – Imunobiológicos.....	100
Tabela 26: Custo do tratamento até resposta – Terapia Suporte	100
Tabela 27: Custo de Responder PASI 75, 90 e 100 Imunobiológicos e Terapia Suporte	101
Tabela 28: Análise de sensibilidade determinística – parâmetros	102
Tabela 29: <i>Definição da população elegível – Cenário base</i>	105
Tabela 30: D-TISS – N. Beneficiários com Fototerapia: População ANS – D-TISS 2016...	106
Tabela 31: D-TISS – N. Total de Beneficiários com Procedimento Fototerapia 2016 – D-TISS + Cálculo	107
Tabela 32: <i>Definição da população elegível – Cenário alternativo</i>	108
Tabela 33: <i>Curva de Adoção – Cenário Base e Cenário Alternativo</i>	108
Tabela 34: <i>Custo de Tratamento Anual Imunobiológicos para Psoríase Moderada a Grave</i>	109
Tabela 35: <i>Custo Anual de Tratamento Fototerapia</i>	109
Tabela 36: <i>Impacto Orçamentário – Cenário Base</i>	110
Tabela 37: <i>Impacto Orçamentário – Cenário Alternativo</i>	110
Tabela 38: Impacto Orçamentário Incremental – Cenário Base.....	110
Tabela 39: Impacto Orçamentário Incremental – Cenário Alternativo	111

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo bidirecional de “informações” e células em uma lesão de psoríase. Lowes, 2007. (142)	15
Figura 2. Células e citocinas envolvidas na imunopatogênese da psoríase, artrite psoriásica e artrite reumatoide. Coates, 2016. (15).....	16
Figura 3: Impacto da Psoríase sobre a vida diária dos pacientes	22
Figura 4: Prevalência de comorbidades entre pacientes adultos com psoríase no Brasil (20)	24
Figura 5: Definição da gravidade da psoríase em placas conforme os consensos europeus (10) e australiano (11).....	28
Figura 6: Mudança média no DLQI conforme a melhora no PASI (12)	29
Figura 7: Comparação na pontuação dos sumários de componente físico e mental do instrumento SF-36 entre pacientes com psoríase, indivíduos saudáveis e portadores de outras condições crônicas (1)	33
Figura 8: Proporção de pacientes com psoríase moderada a grave, empregados, que necessitaram de um dia fora do trabalho por causa da doença (27).....	35
Figura 9: Estimativa de custos associados à psoríase nos Estados Unidos em 2013 (28) ..	36
Figura 10: Resumo do algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave proposto pela SBD (2).....	47
Figura 11: Gráfico PRISMA contendo o fluxo de seleção de estudos	54
Figura 12. Percentual de pacientes que atingiram resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 durante o período de observação, na sub-coorte com psoríase.	72
Figura 13: Razões para o término do tratamento com biológicos em pacientes naives para agentes biológicos. Adaptado de Gniadecki, 2015. (10).....	79
Figura 14: Proporção de pacientes que atingiram resposta PASI 90 no estudo ECLIPSE..	83
Figura 15: Custo de respondedor adicional considerando PASI 75, PASI 90 e PASI 100 até a resposta.....	101
Figura 16: Análise de sensibilidade determinística	103
Figura 17: Resultados da Análise de Custo - Efetividade	104
Figura 18: Impacto Orçamentário – Cenário Base – Horizonte de cinco anos	111
Figura 19: Impacto Orçamentário – Cenário Alternativo – Horizonte de cinco anos.....	112

ABREVIATURAS

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BSA - *Body Surface Area*

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technology in Health

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DLQI - (*Dermatology Life Quality Index*) Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia

IC – Intervalo de confiança

MMCDs - fármaco anti-reumático modificador da doença

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

NNT – Número necessário a tratar

PASI - Índice de Severidade de Área em Psoríase

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PGA - *Physician Global Assessment*

PUVA - Psoraleno associado à fototerapia com ultravioleta A

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia

SUS - Sistema Único de Saúde do Brasil

SUMÁRIO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso de imunobiológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustekinumabe, guselcumabe, secuquinumabe, ixequizumabe) é eficaz e seguro (Resposta PASI 100, PASI 90, PASI 75, eventos adversos e qualidade de vida) 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 pode ser definida como uma doença de caráter crônico, sistêmico, inflamatório, não transmissível, dolorosa, desfigurante, incapacitante, sem cura e com repercussões sistêmicas e traz alto impacto na vida dos portadores, tais quais depressão e outras comorbidades, como diabetes, síndrome metabólica e hipertensão. (141, 195) Diversos pacientes com psoríase moderada a grave não respondem ao tratamento com terapia padrão (fototerapia, acitretina, ciclosporina e metotrexato). A necessidade da incorporação de medicamentos com maiores taxas de eficácia na obtenção de resposta terapêutica (PASI 75, 90 e 100), que podem resgatar pacientes em altos níveis de gravidade e obter respostas como “pele sem lesão” e DLQI <1 levou à inclusão de imunobiológicos subcutâneos e/ou endovenosos como alternativa de tratamento.

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

Tecnologia: Imunobiológicos subcutâneos e/ou endovenosos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustekinumabe, guselcumabe, secuquinumabe, ixequizumabe)

Comparadores: Placebo ou 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 02/11/2018 e identificou nas base Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados, *The Cochrane Library*, 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. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram encontrados 160 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 90 e PASI 75 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 (52).

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 seguimento** de um anti-TNF, apresentando resultados consistentes com a eficácia em longo prazo e com a boa tolerabilidade já mostradas 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 médio dos imunobiológicos de R\$ 58.610 para PASI 75, R\$ 96.694 para PASI 90 e R\$ 192.820 para PASI 100 em comparação com a fototerapia, cujo custo por respondedor foi de R\$ 15.741 para PASI 75 e não há dados em literatura para PASI 90-100 com essa terapia. 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\$ 94,4 milhões e no quinto ano de R\$ 356,1 milhões. No cenário alternativo, o impacto incremental

no primeiro ano de R\$ 4,9 milhões e no quinto ano de R\$ 18,4 milhões, de acordo com o cenário de dados de vida real do D-TISS (fototerapia PUVA).

Ambas as análises foram realizadas 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% do impacto orçamentário. Por fim, mas não menos importante, o custo anual (preço lista) das terapias biológicas para psoríase tem reduzido com a entrada das novas tecnologias, proporcionando melhores taxas de eficácia a um custo anual menor.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que acomete pele, podendo afetar as articulações, de ocorrência comum e que impacta, negativamente, aspectos físicos e mentais dos pacientes acometidos (1, 2).

A psoríase em placas é a forma mais comum da doença, correspondendo a cerca de 90% dos casos (com dados de estudos individuais variando entre 58% e 97%). Sendo caracterizada por placas eritemato-descamativas, podendo ser dolorosas, com extensão de acometimento no corpo variável, podendo haver acometimento difuso de toda a pele.

Tratando-se de uma doença crônica, imunomediada e sem cura, o manejo da psoríase se faz através de já estabelecidos fluxos de tratamento e guidelines para o melhor controle da doença. A Sociedade Brasileira de Dermatologia publicou em 2012 um consenso sobre o manejo da Psoríase Moderada a Grave (125). Da mesma forma, Sociedades Médicas de Dermatologia no mundo também desenvolveram guidelines para o manejo da psoríase moderada a grave – e todos os guidelines existentes contemplam o uso de biológicos no tratamento de psoríase moderada a grave – dada a eficácia dessas terapias e o perfil de segurança já bem estabelecido (30, 32, 34-38, 39,40,41,197).

Do ponto de vista de ATS (avaliação de tecnologia em saúde), as principais agências do mundo recomendam o uso dos imunobiológicos após falha da terapia padrão, tais quais NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e CONITEC (Brasil).

O presente Parecer Técnico Científico traz uma revisão da classe terapêutica “imunobiológicos” no tratamento da Psoríase Moderada a Grave, reforçando, através das melhores evidências disponíveis – pelo critério GRADE – que essa classe de medicamentos é segura, eficaz e apresenta um importante arsenal terapêutico no controle da doença. Além disso, buscou-se alinhamento com a DUT 65. “Imunobiológicos endovenosos ou subcutâneos”, cuja diretriz de utilização define os critérios de elegibilidade ao biológico, mas sem dar preferência a uma tecnologia específica e, sim, a classe terapêutica e indicação em bula.

Ao definir um medicamento específico para ser incluído na lista de procedimentos básicos a serem cobertos pelos planos, pode-se acabar por introduzir uma assimetria competitiva relevante para o medicamento indicado em detrimento de outros medicamentos que são substitutos próximos e que poderiam igualmente ser utilizados para determinada indicação terapêutica. É de conhecimento que o papel da regulação, ao contrário, é de promover a competição onde possível e atuar como mitigador de falhas de mercado onde necessário e evitar uma possível barreira regulatória. Sobretudo, o tratamento do paciente deve ser individualizado, de acordo com o estágio da doença e comorbidades associadas, ao qual cabe ao médico junto ao paciente definir qual a melhor alternativa terapêutica para o mesmo, respeitando as particularidades de cada tratamento e o respeito a autonomia prescritiva.

BLOCO I – IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

CNPJ: 42.174.094/001-65

E-mail: sbd@sbd.org.br

Telefone: (21) 2253-6747

Representação no âmbito do COSAUDE:

AMB – Associação Médica Brasileira

Responsável:

Dr. Paulo Antonio Oldani Felix

Médico Dermatologista – CRM: RJ- 478659

CPF: 846.057.317-68

E-mail: paulooldani@globo.com

Telefone: (21) 99163-1481

BLOCO III – PROBLEMA DE SAÚDE – PSORÍASE MODERADA À GRAVE

1.1. Patogenia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a psoríase pode ser definida como uma doença de caráter crônico, sistêmico, inflamatório, não transmissível, dolorosa, desfigurante, incapacitante, sem cura e com repercussões sistêmicas (141).

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que acomete pele, podendo afetar as articulações, de ocorrência comum e que impacta, negativamente, aspectos físicos e mentais dos pacientes acometidos (1, 2). A psoríase resulta da inter-relação entre a predisposição genética, fatores desencadeadores ambientais e a desregulação do sistema imune. A identificação de genes relacionados à psoríase, como genes associados a moléculas HLA classe I apresentadoras de antígenos (ex.: alelo HLA-C*06:02), corroboram esta hipótese (3), assim como a de que alguns gatilhos não-específicos, como pequenos traumas cutâneos ou irritantes químicos podem provocar ou exacerbar a doença (4).

Os principais componentes associados à fisiopatologia da psoríase são o influxo exacerbado de células inflamatórias, a angiogênese e a proliferação epidérmica mediados pelas células T (5). A cascata de eventos relacionados ao processo patológico da psoríase consiste, inicialmente, na ativação de células dendríticas plasmocitóides por *toll-like receptors*, resultando na produção de interferon- γ (IFN- γ) além de outras citocinas-chave, como o TNF α e as interleucinas 23 (IL-23) e 17 (IL-17). Outro processo envolvido precocemente na imunopatogênese da psoríase é a presença de células T autoreativas, estimuladas pela existência de auto-antígenos, também com consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o interferon- γ . A formação de interferon- α estimula células dendríticas mieloides a produzirem, na derme, citocinas como Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), interleucina-23 (IL-23), interleucina-20 (IL-20), interleucina-12 (IL-12) e óxido nítrico. A estimulação de linfócitos T helper 17 e de mastócitos, entre outras células, pela IL-23, leva à liberação de interleucina-17 (IL-17) neste ambiente inflamatório. Este conjunto de citocinas induz o desenvolvimento do fenótipo psoriático, no qual a liberação de quimiocinas e de outras moléculas pró-inflamatórias por parte dos queratinócitos sustenta a atividade inflamatória na pele e a consequente hiperproliferação epidérmica (3).

De modo geral, observa-se uma interdependência da epiderme e do infiltrado inflamatório dérmico, bem como um equilíbrio entre a imunidade 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 (Figura 1). (142)

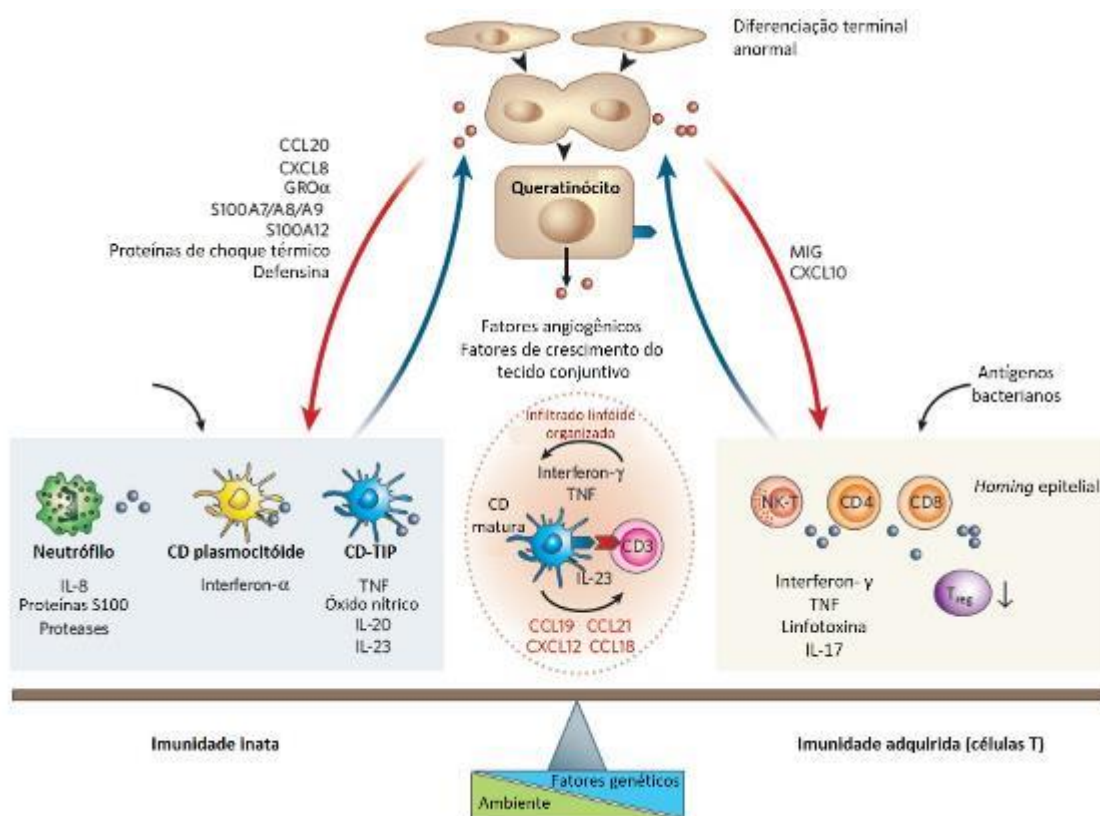


Figura 1. Fluxo bidirecional de “informações” e células em uma lesão de psoríase. Lowes, 2007. (142)
 CD: célula dendrítica; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; NK: natural killer.

Alguns estudos indicam que doenças autoimunes são mais frequentes entre os pacientes com psoríase do que na população geral, e diversas doenças inflamatórias imunomediadas resultam do desarranjo em múltiplas vias de citocinas. (143,144) 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. (145) O estudo de Robinson *et al.* 2006 (146) 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. (143) Dados da literatura mostraram que a psoríase é associada a uma maior prevalência de artrite reumatoide, doença celíaca, esclerose múltipla, colite ulcerativa e doença de Crohn. (147)

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. (148) Estudos sugerem que cada doença surge por meio de vias de sinalização integradas e complexas que afetam diferentes componentes do sistema imunológico (149–151) e que apresentam diferentes funções na patogênese de cada doença (Figura 2). (148,151–154)

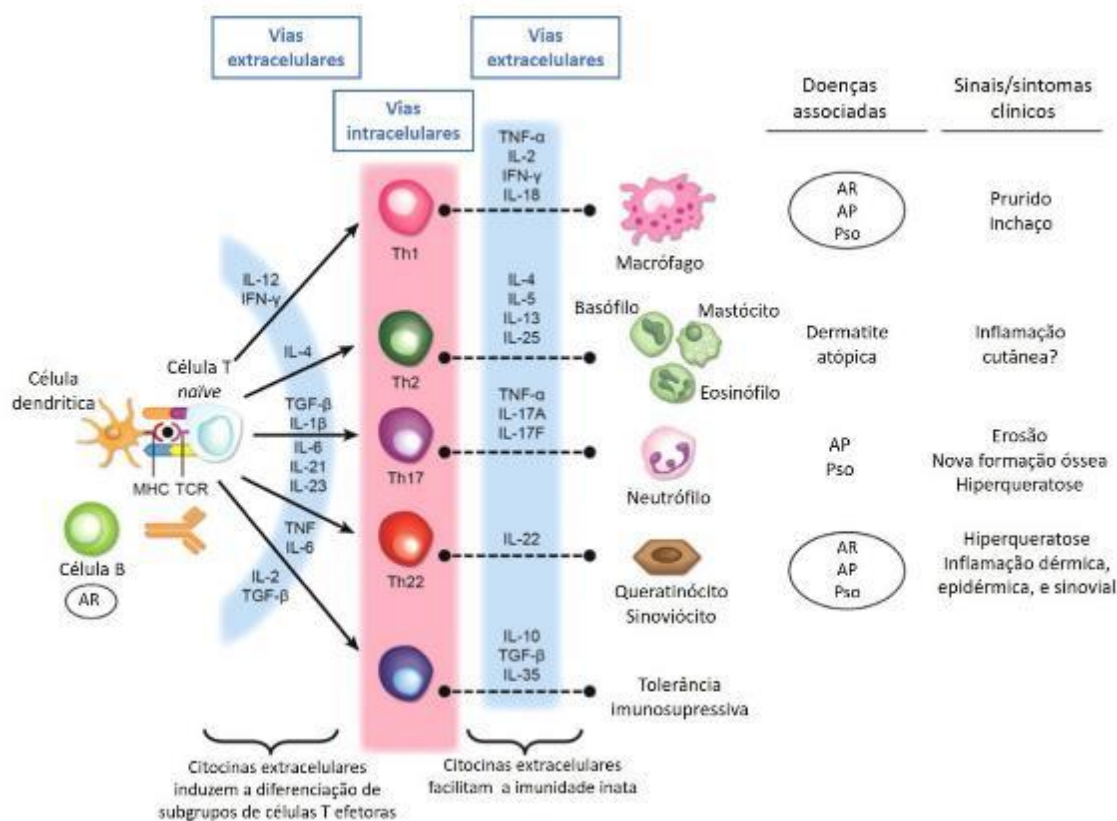


Figura 2. Células e citocinas envolvidas na imunopatogênese da psoríase, artrite psoriásica e artrite reumatoide. Coates, 2016. (15)

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

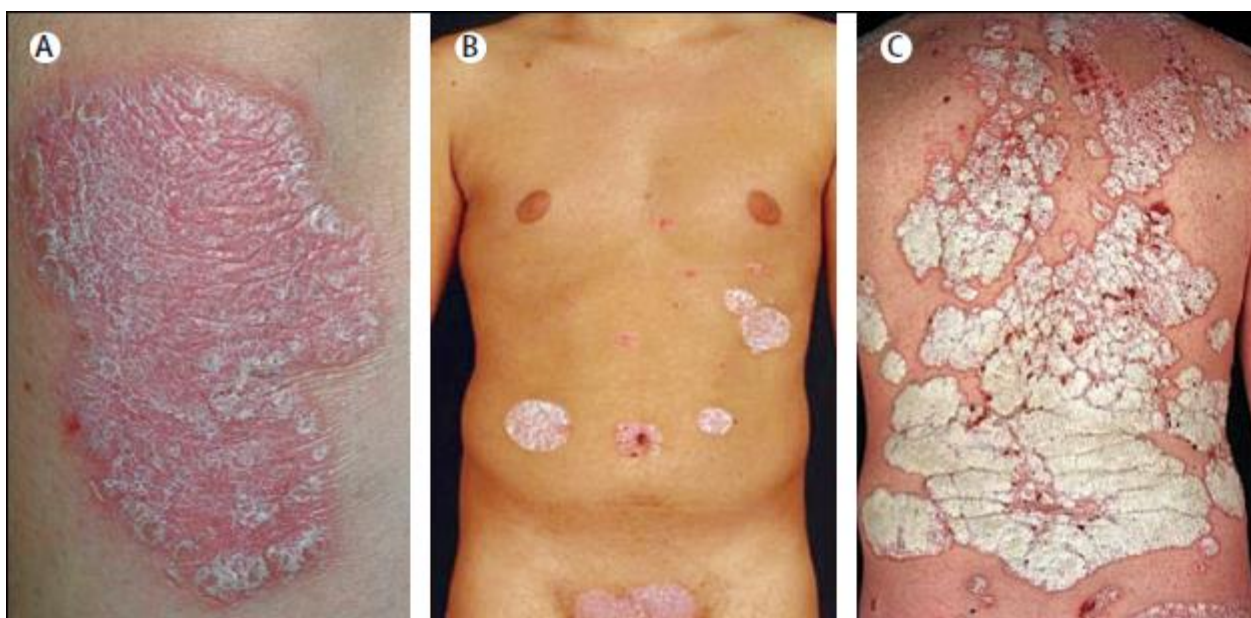
1.2. Apresentação clínica e a percepção do paciente

A psoríase é uma doença multifacetada, que pode se manifestar por meio de cinco formas clínicas principais (2, 4, 6):

- **Psoríase em placas**

É a forma mais comum da doença, correspondendo a cerca de 90% dos casos (com dados de estudos individuais variando entre 58% e 97%). É caracterizada por placas eritemato-descamativas, bem delimitadas, muitas vezes pruriginosas, podendo ser dolorosas, sobretudo em áreas de traumas constantes da pele (como cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região sacra). A extensão das placas é variável, podendo haver acometimento difuso de toda a pele. Em até 50% dos pacientes (182), observam-se alterações ungueais, como onicólise e depressões cupuliformes. O risco de um indivíduo com psoríase em placas sem artrite psoriásica desenvolver manifestações ungueais em qualquer momento da sua vida é em torno de 80%. (183)

Imagem 1. Psoríase em Placas (182, 184, 185, 186, 187)





- **Psoríase em gotas (pequenas placas)**

Afeta entre 0,6% e 20% dos pacientes, caracterizada por pequenas placas eritemato-descamativas, predominando em tronco e raiz dos membros. Ocorre mais frequentemente em adolescentes e adultos jovens, muitas vezes após quadros infecciosos estreptocócicos.

Imagem 2. Psoríase em gotas (188)



- **Psoríase invertida**

Afeta entre 12% e 26% dos pacientes. Também denominada psoríase intertriginosa ou flexural, dada sua apresentação em áreas de dobras. Usualmente, a psoríase invertida cursa com eritema e pouca ou nenhuma descamação, devido à umidade e fricção nos sítios de acometimento.

Imagem 3. Psoríase invertida (189, 190)



- **Psoríase pustulosa**

Ocorre em 1,1% a 12% dos pacientes. Caracterizada pela presença de pústulas estéreis coalescentes. Apresenta-se como algumas variantes, como a psoríase pustulosa generalizada exantemática, anular ou Von Zumbusch (quadro generalizado de pústulas estéreis, associado à febre e comprometimento do estado geral, que normalmente surge em pacientes com psoríase em placas após a exposição a fatores de piora, como infecções ou uso inadvertido de corticoides); a psoríase generalizada da gravidez ou impetigo herpetiforme (de ocorrência durante a gestação, podendo surgir como episódio primário ou como evolução da psoríase em placas); e a psoríase pustulosa palmoplantar

(limitada às palmas e/ou plantas); além de formas menos frequentes como a acrodermatite contínua de Hallopeau.

Imagem 4. Psoríase pustulosa (191, 192, 193)



- **Psoríase eritrodérmica**

Afeta entre 0,4% a 7% dos pacientes. Nesta forma, o acometimento da pele envolve mais de 90% de sua superfície total e se associa a comprometimento do estado geral. Pode ocorrer por piora da psoríase em placas ou da psoríase pustulosa generalizada ou, raramente, como uma manifestação inicial da doença.

Imagem 5. Psoríase eritrodérmica (194)



Um grande inventário, envolvendo federações europeias de associações de pacientes com psoríase (EUROPSO), mostrou quais são os sinais e sintomas da psoríase mais prevalentes entre um total de 17.990 pacientes (7) – Tabela 1.

Tabela 1: Sinais e sintomas mais prevalentes entre 17.990 pacientes com psoríase de acordo com a pesquisa EUROPSO (7)

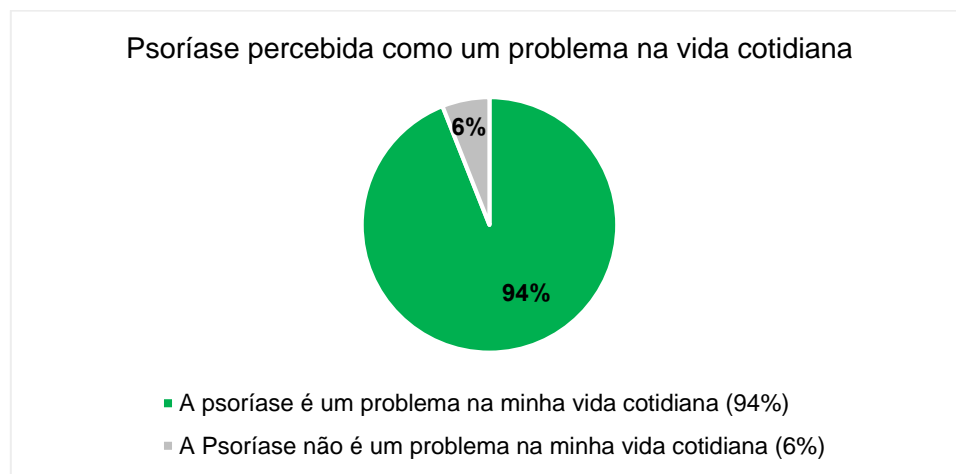
Sintoma	%
Descamação da pele	92%
Prurido	72%
Eritema (vermelhidão)	69%
Fadiga	27%
Edema (espessamento)	23%
Ardência	20%
Sangramento	20%

Outra grande pesquisa, conduzida pela *National Psoriasis Foundation*, nos Estados Unidos, avaliou o impacto da psoríase entre 5.604 pacientes. Nesta pesquisa, **dor foi um sintoma adicional relatado pelo pacientes, experimentado por 83% destes** (8).

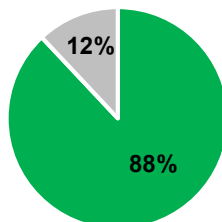
Entretanto, o impacto da psoríase sobre a vida dos pacientes não se limita aos sinais e sintomas físicos, também se associando a prejuízos psicológicos, especialmente se o acometimento da psoríase ocorre de forma mais extensa ou em áreas de grande visibilidade, com danos sobre as atividades cotidianas sociais e de trabalho (6).

No estudo conduzido pela *National Psoriasis Foundation*, que envolveu 5.604 pacientes norte-americanos entre os anos de 2003 e 2011, o impacto negativo das questões físicas sobre o aspecto emocional dos pacientes foi demonstrado de forma bastante clara (8) – Figura 3. Nesta mesma pesquisa, em uma escala de 0 a 10 (na qual 10 corresponde ao maior impacto), os pacientes reportaram um impacto de, em média, 5 pontos na extensão em que a psoríase torna sua aparência desagradável, de 7 pontos, em média, quando perguntados sobre o quão frustrados ou com raiva se sentem em relação à doença e de 5 pontos, em média, quando questionados sobre o quão envergonhados eles se sentem em relação à psoríase (8).

Figura 3: Impacto da Psoríase sobre a vida diária dos pacientes

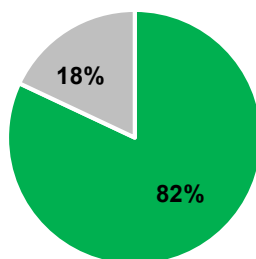


Percepção do impacto da psoríase sobre o bem-estar emocional



- A psoríase afeta meu bem-estar emocional (88%)
- A psoríase não afeta meu bem-estar emocional (12%)

Percepção do impacto da psoríase sobre o prazer na vida



- A psoríase interfere sobre o meu prazer na vida (82%)
- A psoríase não interfere sobre o meu prazer na vida (18%)

Fonte: (8)

1.3. Comorbidades, morbidade e mortalidade associadas à psoríase

Além da artrite psoriásica, que acomete cerca de 30% dos pacientes com psoríase nos Estados Unidos e Europa (17) e **33% dos pacientes com psoríase no Brasil** (18), outras várias doenças ocorrem mais frequentemente nos pacientes com psoríase em comparação com a população geral, como a doença de Crohn, câncer, depressão, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (4).

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. (160)

Um estudo transversal realizado entre 190 pacientes adultos brasileiros, 67,4% dos quais portadores de psoríase grave, mostrou que a maior prevalência de diversas comorbidades também é observada no Brasil (20) – figura 4.

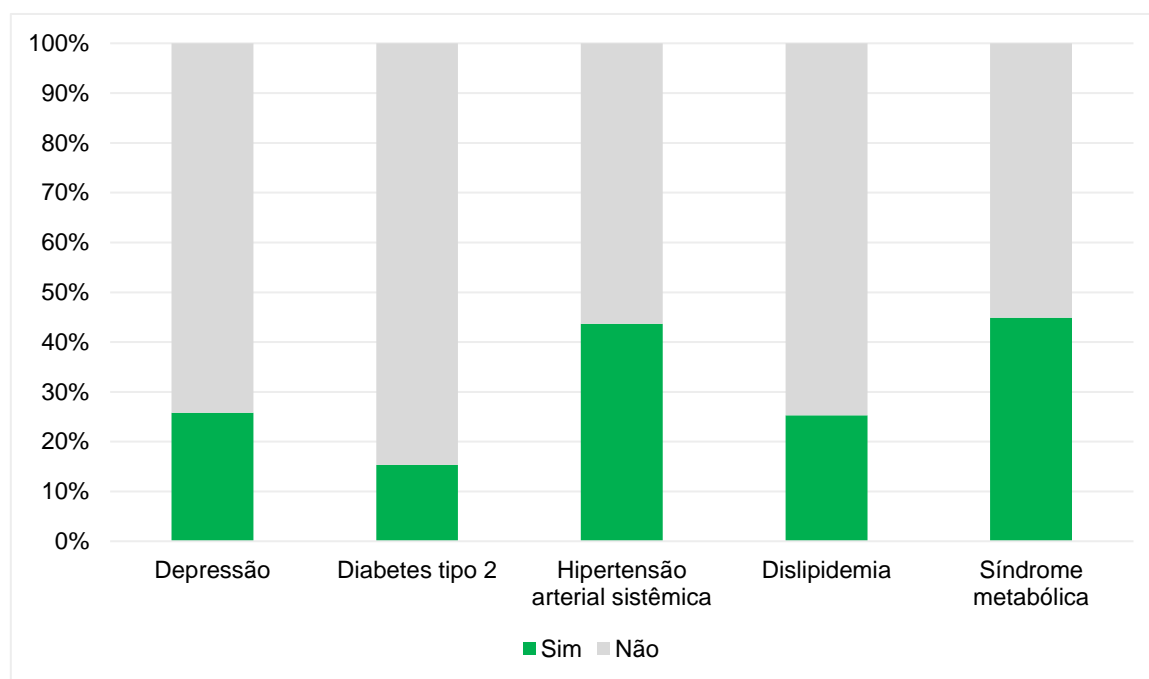


Figura 4: Prevalência de comorbidades entre pacientes adultos com psoríase no Brasil (20)

Um estudo transversal e multicêntrico (estudo BEYOND), analisou 293 indivíduos com mais de 18 anos de idade e diagnóstico prévio de psoríase para avaliar a prevalência de síndrome metabólica e de artrite psoriásica nesta população. A prevalência de artrite psoriásica encontrada no estudo foi de 41,8% (IC de 95%, 36,0-47,6). Destes, 45% dos casos foram diagnosticados durante o estudo. Para síndrome metabólica, a prevalência encontrada foi de 50,0%, sendo que 75,5% também só foram diagnosticados devido ao estudo. Dentre as outras comorbidades analisadas, a mais prevalente foi dislipidemia (74,5%), seguida por hipertensão arterial sistêmica (61,8%), obesidade (52,5%) e *diabetes mellitus* tipo 2 (30,9%). (195)

A razão da existência da associação entre comorbidades e a psoríase ainda é motivo de discussão, embora uma das possibilidades seja a similaridade nas bases genéticas destas condições (4). Há diversas evidências que reforçam a tese de que a carga inflamatória relacionada à atividade psoriásica se associa ao grau de inflamação presente no endotélio e em placas ateroscleróticas (21).

Um grande estudo de coortes conduzido no Reino Unido, entre os anos de 1987 e 2002, envolvendo pacientes adultos com psoríase grave (n= 3.603 pacientes) e um grupo controle, sem diagnóstico de psoríase (n= 14.330 indivíduos), observou maior risco de mortalidade por diversas causas entre os pacientes com psoríase (22) – tabela 2. Este mesmo estudo calculou a idade média no momento do óbito, e os pacientes com psoríase morreram em idade mais precoce em comparação à população controle (73 *versus* 79 anos, respectivamente; $p < 0,001$) (22).

Esta menor expectativa de vida foi observada também em um estudo nacional de base populacional holandês, no qual a idade média no momento do óbito foi de 76,5 anos na população geral, 74,4 anos na população com psoríase leve e 72 anos na população com psoríase grave (23).

Tabela 2: Risco de mortalidade por causas selecionadas entre pacientes com psoríase grave e um grupo controle (22)

Causa	HR conforme modelo de Cox* (IC 95%)	Excesso de risco**
Doença cardiovascular	1,57 (1,26 a 1,96)	3,5
Doença respiratória crônica	2,08 (1,24 a 3,48)	1,0
Demência	3,64 (1,36 a 9,72)	0,5
Diabetes	2,86 (1,08 a 7,59)	0,4
Infecção	1,65 (1,26 a 2,18)	2,6
Doença renal	4,37 (2,24 a 8,53)	1,2
Neoplasias malignas	1,41 (1,07 a 1,86)	1,6
Outras	2,12 (1,19 a 3,88)	0,8
Desconhecida	1,43 (1,09 a 1,89)	1,9

HR= Hazard Ratio; IC= Intervalo de confiança

*Modelo de Cox ajustado pela idade e sexo; **Mortes em excesso por 1000 pacientes-ano

Um maior risco de eventos cardiovasculares maiores, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, bem como uma maior mortalidade cardiovascular entre os pacientes com psoríase grave, foram confirmados por uma revisão sistemática da literatura de estudos observacionais envolvendo dados de nove estudos controlados (24).

- Doenças cardiovasculares**

Atualmente é bem estabelecida a associação da psoríase com uma variedade de fatores de risco cardiovasculares, incluindo tabagismo, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica. Contudo, dados cumulativos sugerem que o risco cardiovascular aumentado

na psoríase não pode ser explicado por tais fatores de risco sozinhos, indicando que a doença pode constituir um fator de risco independente. (147) A relação mais evidente entre a psoríase e doenças cardiovasculares é o processo inflamatório comum nas lesões cutâneas e na aterosclerose, pois ambas são mediadas por células Th1, com a concomitante supressão de células T regulatórias, resultando na 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 rigidez vascular, embora este benefício não esteja totalmente estabelecido. (147)

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. Além disso, doença cardiovascular configura a causa mais comum de morte entre pacientes com psoríase (161, 162, 163)

- **Síndrome metabólica**

Assim como na psoríase, citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α estão aumentadas na síndrome metabólica, o que indica um mecanismo inflamatório comum. (147). Em um estudo realizado no Brasil, a prevalência de síndrome metabólica entre pacientes com psoríase foi de 50,0%; Considerando a versão modificada dos Critérios do The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III), 88,4% dos pacientes tinham glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dl e/ou história de diabetes mellitus tipo 2 e/ou uso de drogas antidiabéticas; 81,2% tinham HDL menor que 40 mg/dl (homens) ou menor que 50 mg/dl (mulheres); 77,5% tinham circunferência abdominal maior que 102 cm (homens) e que 88 cm (mulheres); 63,8% tinham triglicérides maior ou igual a 150 mg/dl; e 56,5% tinham pressão arterial maior ou igual a 130x85 mmHg e/ou história de hipertensão arterial sistêmica e/ou uso de drogas anti-hipertensivas.

- **Distúrbios psiquiátricos**

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

O risco de comorbidades psiquiátricas na psoríase é provavelmente multifatorial. O curso crônico da doença pode ser desfigurante e estigmatizante, apresentando efeito negativo na qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, evidências sugerem que doenças psiquiátricas como

depressão apresentam um componente inflamatório e compartilham mediadores pró-inflamatórios comuns aqueles envolvidos na psoríase. (147)

Nesse contexto, opções terapêuticas efetivas, que cursem com redução da gravidade da psoríase são correlacionadas com efeitos benéficos em termos de melhora de qualidade de vida, ansiedade e, em determinados casos, depressão. (147)

- **Neoplasia Maligna**

Sugere-se que a inflamação crônica e o consequente prejuízo da vigilância inflamatória possam estar relacionados com o aumento do risco de câncer entre pacientes com psoríase. Contudo, destaca-se ainda que este risco pode estar relacionado com as comorbidades relacionadas e aos fatores modificáveis de estilo de vida como tabagismo, consumo de álcool e também ao uso de terapias imunossupressoras e fototerapia com ultravioleta.(147)

1.4.Avaliação de gravidade

A medida PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) tem sido a mais utilizada em estudos clínicos para avaliar a eficácia de terapias para o tratamento da psoríase. O índice PASI leva em consideração a média na avaliação sobre o eritema (**vermelhidão**), **a infiltração (espessura) e a descamação das lesões** (graduadas em uma escala que varia entre 0 e 4), **ponderada conforme a extensão da superfície de envolvimento cutâneo** (9). Outras medidas de avaliação da gravidade da psoríase também são frequentemente usadas nos estudos clínicos: a **PGA** (*Physician Global Assessment*), na qual o médico avaliador define sua impressão sobre a atividade da doença em uma escala de 7 pontos (variando entre 0 e 6, com maior pontuação para quadros de maior gravidade); a avaliação **BSA** (*Body Surface Area*), que leva em consideração apenas a porcentagem da superfície corpórea envolvida pela psoríase (mensurada nas categorias de 0%, 1% - 3%, 4% - 9%, 10% - 20%, 21% - 29%, 30% - 50%, e 51% - 100% da superfície corpórea acometida); e a avaliação de qualidade de vida através de um instrumento específico, o **índice DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*), que consiste de dez questões englobando seis domínios (sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações interpessoais e tratamento), com avaliações que podem variar, para cada domínio, entre 0 ponto (ou seja, sem qualquer impacto) e três pontos (correspondendo a impacto muito alto), com uma pontuação final que varia de 0 e 30 pontos, respondido pelo próprio paciente (9).

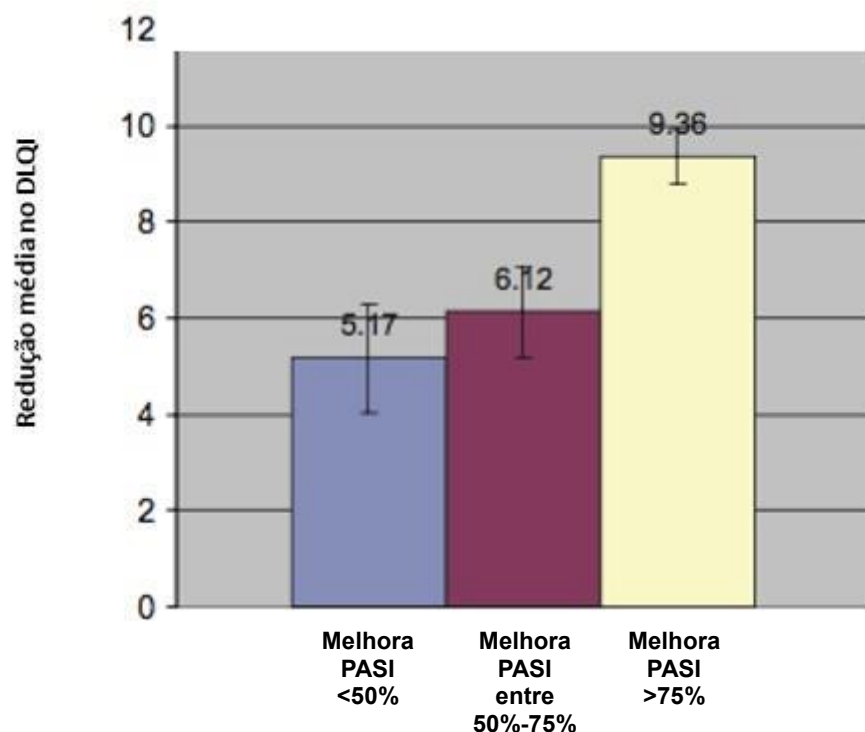
Um consenso europeu estabeleceu a definição de gravidade para a psoríase em placas através de duas principais categorias: leve e moderada a grave, conforme a avaliação das medidas BSA, PASI e DLQI (10) – Figura 5. Um consenso australiano foi elaborado de forma bastante semelhante à do europeu, com a diferença principal sendo a exclusão da medida BSA (11).

Figura 5: Definição da gravidade da psoríase em placas conforme os consensos europeus (10) e australiano (11)

Gravidade	Consenso europeu	Consenso australiano
Psoríase em placas leve	$BSA \leq 10$ e $PASI \leq 10$ e $DLQI \leq 10$	$PASI \leq 10$ e $DLQI \leq 10$
Psoríase em placas moderada a grave	(BSA > 10 ou PASI > 10) e DLQI > 10 Ou pacientes com o envolvimento das seguintes áreas: áreas visíveis, áreas extensas no couro cabeludo, órgãos genitais, palmas e/ou plantas, onicólise, onicodistrofia de pelo menos duas unhas, prurido levando a escoriações, presença de placas recalcitrantes.	PASI > 10 e/ou DLQI > 10 Ou pacientes com o envolvimento das seguintes áreas: áreas visíveis, áreas extensas no couro cabeludo, órgãos genitais, palmas e/ou plantas, onicólise, onicodistrofia de pelo menos duas unhas, prurido levando a escoriações.

Um ponto central a respeito do uso de medidas de avaliação de gravidade da psoríase é a necessidade de que estas consigam capturar mudanças na atividade da doença geradas pelo tratamento. No caso da psoríase, isto se traduz na capacidade de as medidas avaliadas pelo médico (sendo o índice PASI o mais importante) se correlacionarem com medidas realizadas pela avaliação ou percepção de atividade da doença pelo próprio paciente (como a avaliação DLQI). **Uma revisão sistemática da literatura demonstrou uma forte correlação entre a porcentagem de melhora PASI e mudanças no índice DLQI** desde a linha de base em estudos clínicos randomizados nos quais foram avaliados o uso de agentes biológicos para psoríase moderada a grave. Ainda, **este estudo concluiu que grupos que obtêm uma redução >75% no PASI atingem uma melhora estatisticamente significativa na avaliação do DLQI**. Pacientes que obtêm uma resposta PASI 75 (que significa uma redução de pelo menos 75% no índice PASI inicial), ao longo do tratamento, apresentam melhora clinicamente relevante de 9,36 pontos no índice DLQI, cuja diferença mínima clinicamente relevante é de 3,2 pontos (12) – figura 6.

Figura 6: Mudança média no DLQI conforme a melhora no PASI (12)



O objetivo do tratamento da psoríase é a resolução completa dos sinais e sintomas cutâneos (200). Neste contexto, a resposta PASI ≥ 90 , que consiste na melhora de 90% ou mais do valor de PASI inicial, tem sido também considerada como uma "medida de resposta ótima" (201, 202, 203).

A resposta PASI 90, que corresponde a uma melhora clínica de 90% do índice PASI inicial, tem, também, sido associada a uma maior probabilidade de melhora na avaliação da qualidade de vida através do DLQI em comparação à resposta PASI 75 (13), o que reforça o valor de intervenções que aumentem as chances de se obter regressão total ou parcial das lesões clínicas da psoríase.

Alcançar a resposta PASI ≥ 90 em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em um estudo recente de Elewski et al. (2017) (204), significativamente mais pacientes com resposta PASI 90-100, na semana 12, obtiveram resposta DLQI 0/1 (sem impacto sobre a qualidade de vida causado pela doença de pele) comparados àqueles com resposta PASI 75-89 (69,4% vs. 47,1; $p < 0,001$). Diferença significativa na resposta DLQI 0/1 também foi observada no período de 52 semanas (74,0% vs. 56,7%; $p < 0,001$). Esses achados confirmam que o PASI 90-100 é um objetivo

terapêutico relevante na psoríase moderada a grave comparado com PASI 75-89, considerando a qualidade de vida do paciente.

O escore PASI já foi reconhecido pela CONITEC um dos principais instrumentos de avaliação do curso clínico da psoríase, considerando sua extensão e severidade e utilizou esse parâmetro de eficácia para avaliação de resposta dos medicamentos para psoríase, bem como embasou sua análise farmacoeconômica.

1.4.1. Discussões mais recentes sobre as metas de tratamento da psoríase moderada a grave

O instrumento mais amplamente utilizado com o objetivo de mensuração da gravidade e extensão da psoríase é o PASI, que foi desenvolvido em 1978. Apesar de algumas limitações, o PASI é considerado o padrão ouro de avaliação há décadas (205). Atualmente o tratamento da psoríase não contempla apenas as medidas básicas de controle de resposta PASI com o objetivo de redução das lesões. Observa-se uma crescente preocupação com métodos mais centrados no paciente, onde a percepção deste sobre a sua qualidade de vida passa a ganhar uma relevância importante, influenciando a escolha da terapia mais adequada. (206, 207). O consenso brasileiro de psoríase menciona que o controle adequado da doença promove a reabilitação social do paciente, melhorando a capacidade de trabalho, além de, provavelmente, diminuir o risco de comorbidades (125).

O objetivo final de qualquer tratamento para a psoríase é conseguir a eliminação completa dos sintomas da pele. No entanto, a definição atual de metas de tratamento deve basear-se nos resultados alcançáveis com os medicamentos disponíveis, conforme indicado pelos resultados de ensaios clínicos randomizados e os resultados observados na prática clínica (210).

Segundo o Consenso Brasileiro de Psoríase (2012), o objetivo primário no tratamento visa a obtenção de PASI75 e melhora na sua qualidade de vida, medida por um DLQI menor do que 5 (125). A resposta PASI 75 foi considerada até pouco tempo uma meta muito rigorosa numa época de medicamentos menos efetivos (205).

A evolução das terapias para o tratamento da psoríase moderada à grave tem se traduzido no incremento da redução da resposta PASI. Tanto em ensaios clínicos como na vida real (especialmente desde o advento dos tratamentos biológicos), a melhora relativa do PASI em relação à linha de base é geralmente considerada a nova meta para avaliar e comparar a eficácia entre tratamentos. Assim, não alcançar uma resposta PASI 50 (50% de melhora) é considerado como indicativo de falha terapêutica primária. A resposta PASI 75 tornou-se aceita como uma meta

Globalmente, os estudos sugerem não haver diferenças na prevalência de acordo com o sexo dos pacientes (6, 14).

1.5.1. Epidemiologia no Brasil

Um estudo brasileiro, de abrangência nacional, realizado através de contato telefônico com 3.002 residências (compreendendo 8.947 habitantes) no período entre outubro/2015 e janeiro/2016, encontrou uma **prevalência de 1,31%**, com idade média dos pacientes de 52 anos, sem diferença significativa de prevalência entre homens e mulheres. Foi reportada, nesta pesquisa, uma maior prevalência de psoríase nas regiões sul e sudeste, em comparação com as demais, sendo esta diferença estatisticamente significativa (15).

Quanto à gravidade da manifestação da psoríase, um estudo transversal conduzido em 26 clínicas dermatológicas em 11 estados do Brasil, e envolvendo a avaliação de 1.125 pacientes (estudo APPISOT), mostrou que **18,2% dos pacientes apresentavam psoríase moderada a grave** (16).

De acordo com o Relatório da CONITEC N. 385, de Outubro de 2018, cerca de 20% dos pacientes com psoríase apresentam doença moderada a grave (46).

Tabela 3: Prevalência da psoríase (13, 15, 16, 46)

Prevalência	Estimativa (%)
Mundial	Psoríase - 0,09% a 5,1% (13)
Brasil	Psoríase - 1,31% (15)
	Psoríase Moderada a Grave – 0,26% (15, 46)

1.6. Impacto da doença

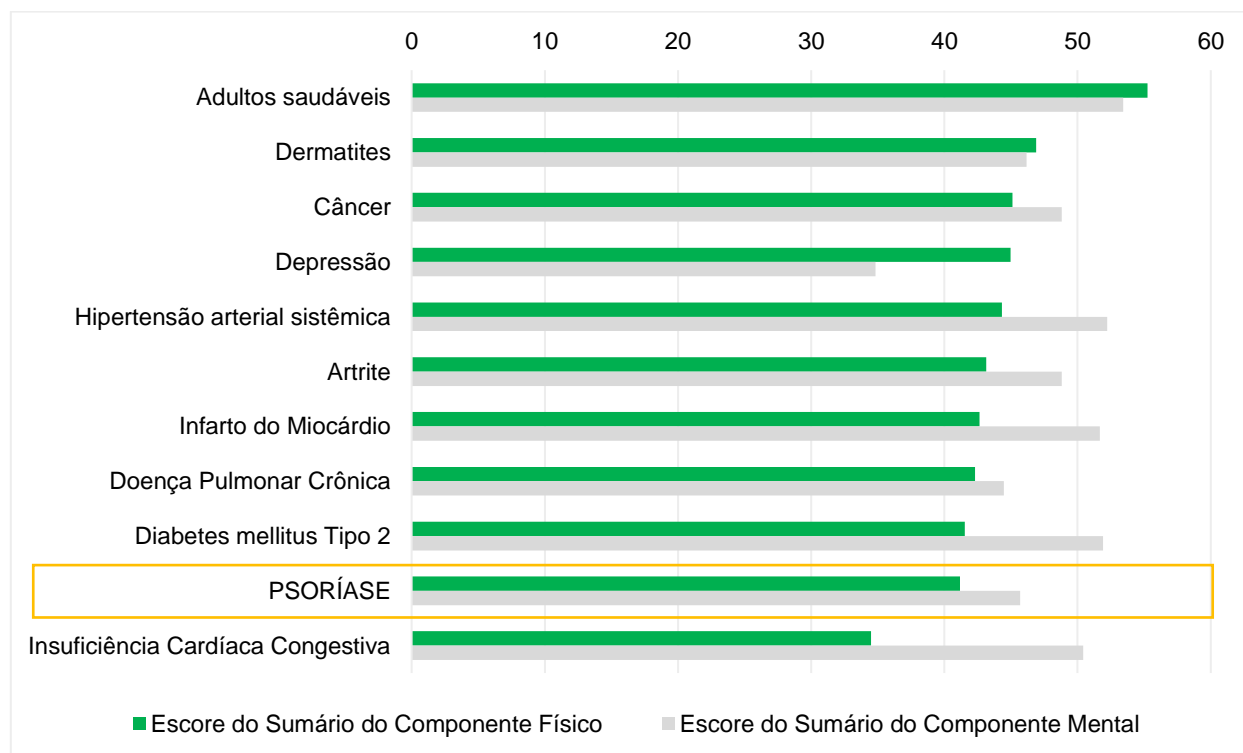
1.6.1. Qualidade de vida relacionada à saúde

A psoríase é uma doença que cursa com uma alta prevalência de sinais e sintomas (7, 8). O quadro clínico marcante leva a importantes impactos sobre o cotidiano dos pacientes, frequentemente levando-os à mudança de certos padrões de atividades sociais, dificultando o

relacionamento com novas pessoas, além de trazerem frequentemente sensação de frustração, raiva, preocupação, tristeza, baixa auto-estima e isolamento (25). Como esperado, os pacientes com psoríase moderada a grave percebem um maior impacto sobre as atividades diárias comuns e atividades sociais (7).

Além da conscientização dos pacientes sobre os sinais e sintomas e suas experiências em relação à doença, é importante também o estabelecimento de avaliações de qualidade de vida por meio de instrumentos válidos, que consigam capturar e mensurar o impacto da doença sobre o bem-estar físico, mental, funcional e social (6). Um estudo conduzido nos Estados Unidos realizou uma **avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com psoríase e ofereceu uma comparação com a avaliação em pacientes com outras doenças crônicas** (1) – o instrumento utilizado foi o SF-36 (um questionário de 36 itens que examina os domínios físicos e mentais, incluindo aspectos sociais, cujo resultado é expresso em escalas variando entre 0 e 100, na qual uma maior pontuação reflete menor incapacidade). **Este estudo concluiu que a psoríase causa incapacidade tão importante quanto a observada em outras graves condições crônicas** – figura 7.

Figura 7: Comparação na pontuação dos sumários de componente físico e mental do instrumento SF-36 entre pacientes com psoríase, indivíduos saudáveis e portadores de outras condições crônicas (1)



Outra revisão sistemática da literatura, desta vez avaliando o impacto de algumas condições crônicas sobre a qualidade de vida por meio do instrumento EQ-5D (composto pelas dimensões mobilidade, autocuidado, atividades cotidianas, dor/desconforto a ansiedade/depressão), também observou que o impacto negativo gerado pela psoríase é de magnitude similar ao gerado por condições como doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, doença renal terminal, doenças hepáticas e distúrbios visuais (26).

O impacto da psoríase sobre a qualidade de vida dos pacientes também está significativamente relacionado à gravidade da doença. Pacientes com doença de maior gravidade apresentam um maior impacto nos componentes físico e mental da avaliação de qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (1). Estes dados são observados também na população brasileira: o estudo APPISOT (transversal conduzido em 26 clínicas dermatológicas em 11 estados do Brasil e envolvendo a avaliação de 1.125 pacientes) mostrou que a gravidade da psoríase está diretamente relacionada a avaliações negativas em escalas de ansiedade e depressão (16).

Estes dados retratam que, embora pacientes com psoríase apresentem frequentemente comorbidades, os sintomas e consequências diretamente associados à doença são, independentemente, uma fonte de prejuízo à qualidade de vida dos pacientes.

1.6.2. Impacto no trabalho

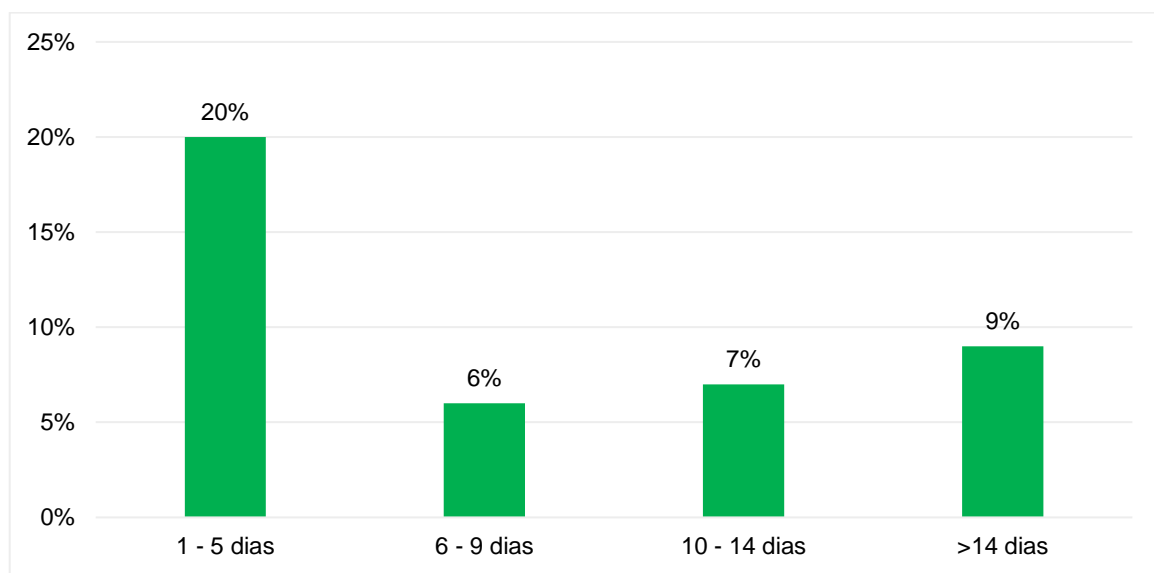
Como esperado, o impacto da psoríase sobre as diversas dimensões da saúde física e mental e o impacto sobre as atividades sociais terminam por afetar, também, a empregabilidade e a produtividade dos pacientes.

Uma pesquisa conduzida pela *National Psoriasis Foundation*, envolvendo 5.604 pacientes norte-americanos entre os anos de 2003 e 2011, mostrou **que menos da metade dos participantes (48%) estavam trabalhando em período integral**, enquanto 22% estavam aposentados, 12% estavam desempregados, 11% trabalhavam em período parcial, 5% faziam trabalhos em casa e 2% estavam na escola. **Entre os pacientes que não estavam trabalhando, 92% referiram que a psoríase (ou a artrite psoriásica) era a única razão para tal (8).**

Mesmo entre os pacientes com emprego, a psoríase exerce um impacto negativo relacionado ao trabalho. Uma pesquisa global, envolvendo 8.338 pacientes com psoríase moderada a grave em 31 países, mostrou que 42% destes pacientes necessitaram de pelo menos um dia fora do trabalho devido à psoríase, nos seis meses prévios, **e 16% necessitaram de pelo menos 10 dias fora do trabalho** – figura 8. A média de dias fora do trabalho devido à psoríase nos

seis meses anteriores, entre aqueles que perderam pelo menos um dia de trabalho, foi de 10,1 dias (27).

Figura 8: Proporção de pacientes com psoríase moderada a grave, empregados, que necessitaram de um dia fora do trabalho por causa da doença (27)



O estudo brasileiro APPISOT mostrou que a gravidade da psoríase está significativamente associada ao risco de perda de dias de trabalho e de estudo (16).

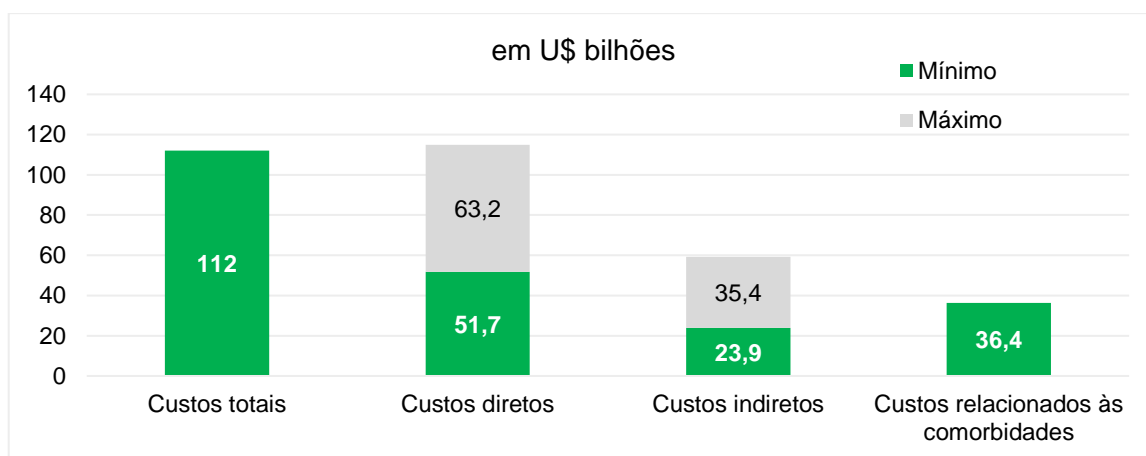
1.7. Impacto econômico da psoríase

A psoríase é uma doença que traz um impacto multidimensional para o paciente: além dos sinais e sintomas, também há a maior prevalência de comorbidades, as limitações impostas sobre os aspectos emocionais e as interações sociais e sobre as atividades produtivas. **Estas características tendem a resultar em um impacto econômico substancial para o indivíduo, para provedores do cuidado à saúde e para a sociedade (28).**

Uma revisão sistemática da literatura incluiu 22 estudos que avaliaram os custos relacionados à psoríase nos Estados Unidos. A conclusão foi a de que a doença estava associada a um custo anual de U\$ 112 bilhões no ano de 2013 – figura 9. Além das categorias citadas na tabela, foi estimado um custo intangível (associado aos efeitos negativos sobre a qualidade de vida) de U\$ 85,1 bilhões ao longo da vida dos pacientes (28). Os dados deste estudo mostram que, embora os custos diretos

sejam o principal componente deste cálculo, **os custos indiretos relacionados ao presenteísmo e absenteísmo podem corresponder a até 40% de toda a carga econômica da psoríase**, reforçando a percepção de que a doença traz um impacto negativo em várias esferas da vida do paciente e da sociedade (28).

Figura 9: Estimativa de custos associados à psoríase nos Estados Unidos em 2013 (28)

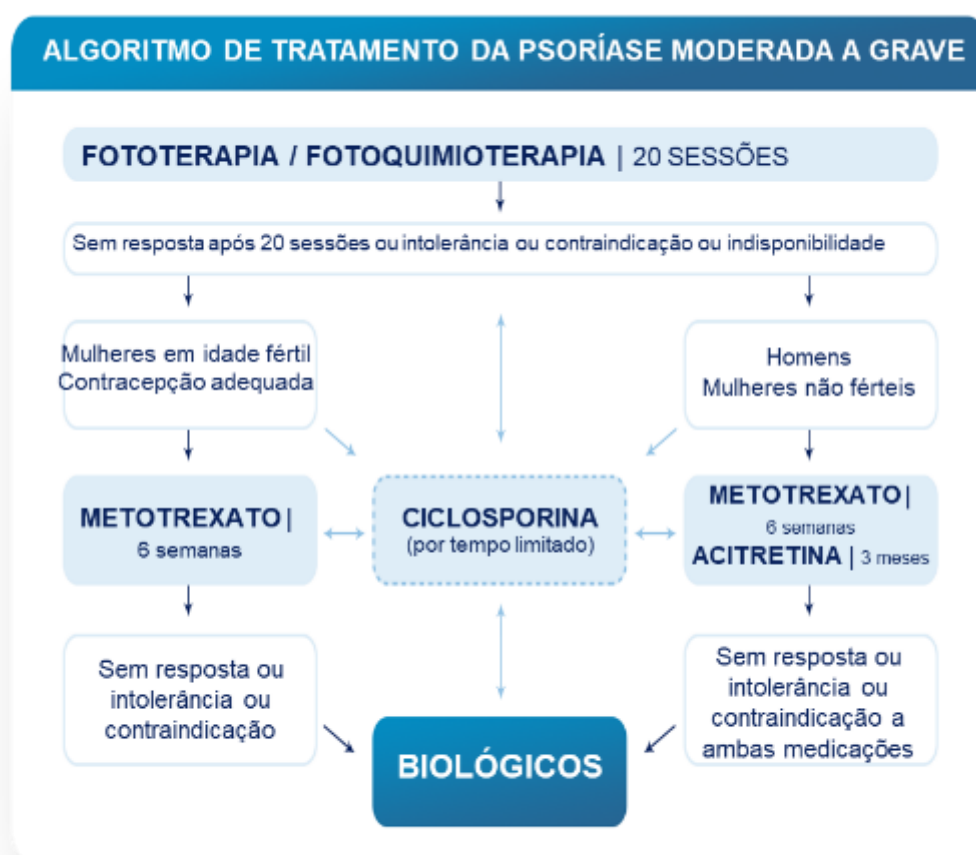


Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos mostram que a gravidade da doença está diretamente ligada à magnitude dos custos a ela relacionados (28, 29).

BLOCO IV – TECNOLOGIA EM SAÚDE – IMUNOBIOLOGICOS SUBCUTÂNEOS OU ENDOVENOSOS

1.8. Tratamentos Atualmente Disponíveis e Necessidades Médicas Não Atendidas

A abordagem terapêutica da psoríase moderada a grave requer uma sequência de tratamento que abrange diversas classes de medicamentos, recomendados conforme a evolução da doença ou falha ao tratamento realizado (125). A figura abaixo representa o algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave recomendado pelo Consenso Brasileiro de Psoríase da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), publicado em 2012 (125).



1.8.1. Fototerapia/fotoquimioterapia

A fototerapia com UVA associada a psoraleno (PUVA) é um procedimento clínico ambulatorial e hospitalar já **contemplado no ROL para o tratamento de psoríase ou vitiligo**.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Psoríase (165), a fototerapia/fotoquimioterapia é descrita conforme a seguir:

“Os efeitos da fototerapia estão baseados nas ações da radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, redução da hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T (38).

A fototerapia é um método terapêutico para tratamento de psoríase, tendo sido considerada de primeira linha para psoríase moderada e grave (60). Embora esteja indicada para pacientes com lesões de grandes extensões que não toleram tratamento tópico, também pode ser utilizada em casos em que a área acometida é pequena, mas há muito prejuízo para a qualidade de vida, como ocorre na psoríase palmoplantar.(61) Sua utilização é feita 2-3 vezes/semana(62).” Pag. 17

1.8.2. Tratamento Sistêmico ou Convencional

Os medicamentos sistêmicos estão indicados na psoríase moderada a grave após falha, intolerância, contraindicação ou indisponibilidade de fototerapia/fotoquimioterapia. São utilizados metotrexato (MTX), acitretina e ciclosporina, conforme descrito no fluxograma da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Na falha desses tratamentos, indica-se o uso de medicamentos biológicos, tanto pela SBD quanto pela CONITEC.

As terapias sistêmicas são de uso oral e ambulatorial e, de acordo com O inciso VI, do artigo primeiro da RN n. 428 de 7 de novembro de 2017, da ANS, esta categoria está dentro das permissões de exclusão assistencial. Esses medicamentos são encontrados em farmácias e adquiridos diretamente pelos beneficiários, não incorrendo em custos diretos para as Operadoras de Saúde, mas sendo um custo conhecido como *out-of-pocket*.

1.8.3. Metotrexato (125)

Trata-se da droga com mais tempo de uso na psoríase moderada a grave com ou sem com acometimento articular, usada por milhares de pacientes dermatológicos, reumatológicos e oncológicos em todo o mundo. Na psoríase, atua de forma primária e mais significativa como agente imunossupressor, por inibição da síntese de DNA em células imunocompetentes e, de forma secundária, como agente antiproliferativo.

Encontra-se disponível em comprimidos de 2,5 mg e em solução injetável de 50mg/2ml. A dose recomendada é de 7,5-25 mg/semana (via oral, intramuscular ou subcutânea). Em crianças, de 0,2 a 0,4 mg/kg/semana. Estudos com grupo controle mostram a obtenção de resposta PASI 75 em de 36% a 60% dos pacientes, em 16 semanas, com doses de até 25 mg por semana. No geral, seu uso é associado ao do ácido fólico, na dose de 1,0 a 5,0 mg/dia (exceto nos dias de tomada do metotrexato).

Os efeitos adversos principais incluem teratogenicidade, mielossupressão, hepatotoxicidade, fibrose pulmonar (idiossincrásica), alterações gastrointestinais e infecções.

Avaliações laboratoriais devem ser realizadas obrigatoriamente antes e durante o tratamento.

Além da história cuidadosa, do exame clínico e das orientações a respeito das contraindicações e riscos, o candidato à terapêutica com MTX deve se submeter à seguinte avaliação laboratorial pré-terapêutica: hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas; ureia e creatinina, urina I (e nos idosos, o clearance de creatinina); enzimas hepáticas, TGO (alanina aminotransferase), TGP (aspartato aminotransferase), fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, gama-GT e beta-HCG (mulheres). Dependendo da história epidemiológica do paciente, podem ser solicitados sorologia para hepatite A, B e C, teste anti-HIV, PPD e RX de tórax.

O hemograma completo deve ser realizado, semanalmente, nas primeiras duas semanas, a cada duas semanas até completar um mês de tratamento e mensalmente, a seguir. A avaliação hepática deve ser realizada a cada um ou dois meses, com dosagem das enzimas hepáticas e os níveis de albumina, a cada seis meses. A função renal deve ser avaliada, a cada três ou quatro meses, através da dosagem de ureia e creatinina. O acompanhamento laboratorial mais frequente deve ser programado quando do aumento da dose prescrita de MTX, das associações terapêuticas ou havendo enfermidades associadas. Idealmente, a avaliação de enzimas hepáticas será programada para cinco a sete dias após a última tomada do MTX, pois é possível a alteração transitória enzimática nos dois dias seguintes à ingestão da droga.

As contraindicações absolutas ao metotrexato são gravidez, lactação, cirrose hepática, infecção hepática ativa, insuficiência hepática e renal. Entre as contraindicações relativas,

encontram-se alterações hematológicas, imunodeficiências, alcoolismo, uso de fármacos hepatotóxicos concomitantes, *diabetes mellitus*, obesidade e pacientes idosos.

1.8.4. Acitretina (125)

A Acitretina é um análogo da vitamina A, estrutural e funcionalmente, que atua regulando a transcrição de genes através dos seus receptores nucleares, interferindo, assim, no sistema imune, no desenvolvimento embrionário e na diferenciação e proliferação celular. A acitretina é, atualmente, o único retinoide sistêmico aprovado e comercializado para psoríase. Encontra-se disponível no Brasil em cápsulas de 10 e 25 mg. É utilizada na dose de 0,25 a 0,6 mg/kg/dia, aumentando-se conforme a resposta terapêutica e os efeitos adversos.

A remissão total das lesões ocorre em cerca de 30% dos casos. Já a diminuição do PASI, a qual ocorre em 60 a 70% (para PASI 50) e em 30 a 40% (para PASI 75), depende da dose e da duração do tratamento. Cerca de 50% dos casos apresentam melhora significativa, enquanto 20% dos casos são considerados falhas terapêuticas.

Não é utilizada para o tratamento da artrite psoriásica.

Antes de introduzir a acitretina, faz-se necessária, além da avaliação clínica, a solicitação dos seguintes exames complementares: hemograma completo com plaquetas; transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas; colesterol total, HDL, LDL e triglicérides; glicemia; ureia e creatinina; beta-HCG (em mulheres na idade fértil); radiologia do estado ósseo, na intercorrência clínica indicativa de osteopenia e radiologia da idade óssea e mensuração do crescimento em crianças e adolescentes. Na manutenção do tratamento, os exames complementares devem ser repetidos na seguinte periodicidade: hemograma completo com plaquetas – anualmente; transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas – a cada 15 dias nos primeiros 3 meses, e trimestralmente em seguida; colesterol total, HDL, LDL e triglicérides – a cada 15 dias nos primeiros 3 meses, e trimestralmente em seguida; glicemia – anualmente; ureia e creatinina – anualmente; beta-HCG em mulheres na idade fértil – mensalmente, até pelo menos 2 anos após a suspensão do fármaco; radiologia do estado ósseo, na intercorrência clínica indicativa de osteopenia – anualmente; radiologia da idade óssea e mensuração do crescimento em crianças e adolescentes – anualmente

São contraindicações da acitretina, a gestação, uso em mulheres que pretendem engravidar um mês antes, durante ou até 3 anos após a suspensão do fármaco; que não tolerem ou não desejem usar anticoncepcionais; em amamentação; ou que apresentem reações de hipersensibilidade a componentes presentes na cápsula da acitretina (parabenos). As contraindicações relativas são:

leucopenia; insuficiências hepática ou renal; crianças; ideação suicida; hipercolesterolemia moderada a grave; hipertrigliceridemia, pseudotumor cerebral.

1.8.5. Ciclosporina (125)

Os relatos da utilização da ciclosporina no tratamento da psoríase começaram a ser publicados no final da década de 1970, logo após um melhor entendimento da fisiopatogenia da doença. Em 1986, foi publicado o primeiro estudo clínico randomizado, duplo cego, que demonstrou a eficácia da medicação na psoríase. Estes resultados se repetiram, em diversos outros relatos, comprovando a hipótese da etiologia autoimune da doença, que é mediada por linfócitos T, citocinas e outras células inflamatórias.

A dose inicial de ciclosporina, recomendada pela maioria dos autores, é de 2,5 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. Esta dose pode ser aumentada gradualmente, a cada 2 a 4 semanas, em 0,5 a 1 mg/kg/dia, até a dose máxima de 5 mg/kg/dia. Preferencialmente, devem ser prescritos cursos breves e intermitentes, com tempo médio de 12 semanas de duração. Melhoras rápidas e significativas em 80 a 90% dos pacientes foram observadas com doses de 2,5 a 5mg/kg/dia utilizadas por 12-16 semanas. De 50 a 70% dos pacientes tratados com 2,5 a 5,0 mg/kg/dia obtiveram PASI 75 e, de 30 a 50%, PASI 90, após 12 semanas. Contudo, a medicação deve ser suspensa nos pacientes que falham ao responder a doses máximas em 6 semanas de tratamento. A terapia continuada pode ser considerada no tratamento de manutenção da remissão, em uma pequena proporção de pacientes com psoríase recalcitrante.

Entre os fatores que devem ser observados antes de instituir o tratamento com a ciclosporina estão: hipertensão preexistente, idade avançada, condições inflamatórias renais e anormalidades na absorção da medicação. O paciente deve ser submetido a exame físico completo, incluindo a verificação de pressão arterial e a exames laboratoriais, entre eles, função hepática, creatinina, ureia, magnésio, potássio, ácido úrico, hemograma, colesterol e triglicerídeos .

1.9. Imunobiológicos no tratamento de Psoríase Moderada a Grave

A tecnologia proposta para a incorporação no ROL é a classe terapêutica dos imunobiológicos para tratamento de pacientes adultos com psoríase crônica moderada a grave, sem resposta ou intolerantes ao tratamento com fototerapia, metotrexato, acitretina e ciclosporina.

Hoje, no Brasil, 7 medicamentos estão aprovados para esse uso, são eles: adalimumabe (Humira®), infliximabe (Remicade®), etanercepte (Enbrel®), ustekinumabe (Stelara®) e secukinumabe (Cosentyx®), ixekizumabe (Taltz®), guselcumabe (Tremfya®). **Abaixo segue a descrição das tecnologias pleiteadas e um resumo do mecanismo de ação.**

1.9.1. ANTI-TNF α :

O infliximabe (Remicade®) é um anticorpo (Ac) monoclonal IgG1 quimérico, constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína murina. Neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas TNF α e inibe a ligação do TNF α a estes receptores. O infliximabe contribui com a morte de células que expressam TNF em sua superfície por um mecanismo citotóxico Ac e complemento dependente.

O etanercepte (Enbrel®) é uma proteína de fusão totalmente humana formada pelas porções extracelulares de dois receptores de TNF (tipo p75) presos à uma porção da fração cristalizável de uma IgG1. de modo que, ao se ligar ao TNF α , impede sua interação com as células.

O adalimumabe (Humira®) é um Ac monoclonal IgG1 totalmente humano, que se liga especificamente ao TNF α solúvel e ao transmembrânico, , inibindo suas ações biológicas.

1.9.2. Inibidores de Interleucina:

ANTI-IL-12/23: ustekinumabe (Stelara®) anticorpo monoclonal totalmente humano (IgG1) anti-p40. A p40 é uma proteína presente na estrutura da IL-12 (p40+p35) e da IL-23 (p40+p19). O ustekinumabe inibe a subunidade p40 das IL-12 e IL-23 solúveis.

ANTI-IL-17A: secukinumabe (Cosentyx®) é um anticorpo monoclonal (IgG1) totalmente humano, que se liga À IL-17A, bloqueando sua ação. ixekizumabe (Taltz®) é um anticorpo monoclonal (IgG4) humanizado com atividade neutralizante contra a IL-17A.

ANTI-IL-23: Guselcumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a interleucina 23. A IL-23 é uma citocina reguladora seletiva chave de outras múltiplas citocinas efetivas (incluindo IL-17, IL-22, TNF e IFN γ) que impulsionam o desenvolvimento e a cronicidade da doença psoriásica.

1.9.3. Posologia e via de administração

Etanercepte: administração por via subcutânea 50 mg uma vez por semana ou 25 mg administrada duas vezes por semana (com 72-96 horas de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas seguidas.

Adalimumabe: administração por via subcutânea, na dose inicial de 80mg, 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.

Infliximabe: Dose de 5 mg/kg administrada por infusão intravenosa (por um período mínimo de 2 horas), nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, em intervalos de 8 semanas.

Ustequinumabe: administração por via subcutânea, 45 mg administradas nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento em até 28 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, pode ser usada uma dose de 90 mg. É possível a otimização de dose para 90 mg a cada 12 semanas ou 90 mg a cada 8 semanas.

Secuquinumabe: administração por via subcutânea, na dose de 300 mg nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguida por administração de manutenção mensal com início na semana 4. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150 mg.

Ixequizumabe: via subcutânea, a dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas.

Guselcumabe: via subcutânea, a dose recomendada é 100 mg por injeção subcutânea na semana 0 e na semana 4, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas.

Tabela 4: Principais diretrizes clínicas e consensos internacionais, e um resumo de suas recomendações para o manejo da psoríase moderada a grave

Diretriz / consenso	Objetivos do tratamento	Terapias recomendadas
French Society of Dermatology, 2019 (197)	<ul style="list-style-type: none"> • PASI Absoluto ≤ 3; ou • DLQI 0 or 1; ou • PASI 90 ou PASI 100 	Na falha ou contraindicação de 2 tratamentos incluindo metotrexato, ciclosporina e fototerapia usar adalimumabe ou ustekinumabe. Em caso de falha, trocar pelos mesmos adalimumabe ou ustekinumabe ou etanercept e infliximabe. Outra opção é o anti-IL17.
American Academy of Dermatology Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis (34-38), 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Não definidos explicitamente. 	<p>Pacientes com doença extensa (não definida de forma explícita, mas tradicionalmente definida como acometimento $>10\%$ da superfície corporal) são candidatos a tratamento com fototerapia, a tratamentos sistêmicos convencionais com metotrexato, ciclosporina ou acitretina e a tratamento com imunobiológicos.</p> <p>Não há uma sequência a ser seguida, mas grau 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.</p>
Spanish Academy of Dermatology and Venereology, 2016 (196)	<p>1. Objetivo Ideal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90 • PGA ≤ 1, or alternativamente uma região mínima e controlável com tratamentos tópicos (PGA ≤ 2 and PASI < 5) • DLQI ≤ 1 • Remissões prolongadas sem perda de eficácia • ausência de agravamento de comorbidades <p>2. Critério para uma resposta apropriada em longo prazo (mais de 6 meses). Pelo menos 1 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 • PASI < 5 • PGA ≤ 1 • DLQI < 5 <p>3. Critério mínimo de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 50 • PASI < 50 se os pacientes estiverem satisfeitos com o tratamento • DLQI < 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Biológicos podem ser considerados como 1ª linha de tratamento para psoríase moderada a grave, no mesmo nível das terapias sistêmicas e fototerapia. • 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. • Adalimumabe é considerado primeira linha de biológico • Etanercepte é considerado primeira linha de biológico • Ustekinumabe é considerado primeira linha de biológico

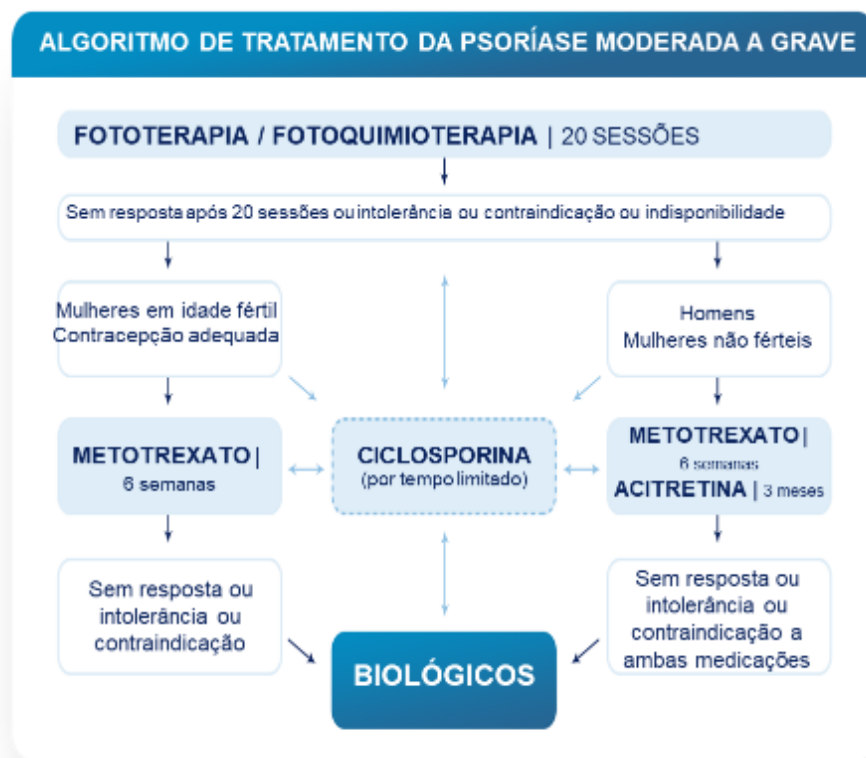
European S3-Guidelines (30, 39, 40), 2017	O objetivo fundamental do tratamento é atingir a ausência de sintomas cutâneos; mas um objetivo razoável é atingir uma redução de 75% no índice PASI inicial.	A fototerapia é indicada, bem como o tratamento sistêmico, através do uso de ciclosporina, metotrexato, fototerapia, retinóides, ésteres de ácido fumárico ou imunobiológicos. A terapia com imunobiológicos é indicada especialmente se outras formas de tratamento falharam em atingir sucesso suficiente ou são contraindicadas ou mal toleradas. Não há uma determinação de preferência de uso entre os diferentes Imunobiológicos.
British Association of Dermatologists Guidelines for biologic therapy for psoriasis (41)	Critérios mínimos de resposta são uma redução $\geq 50\%$ 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 (acometendo áreas associadas a significativo impacto funcional e/ou com alto nível de desconforto), que requeira tratamento sistêmico se metotrexato e ciclosporina tiverem falhado ou se não forem tolerados ou forem contraindicados. Psoríase extensa é definida como acometimento de superfície corporal $> 10\%$ ou como índice PASI ≥ 10 . Há uma sequência de escolha entre os agentes biológicos recomendada: Oferecer adalimumabe ou ustekinumabe e considerar secuquinumabe, caso não haja acometimento articular; e oferecer adalimumabe e considerar secuquinumabe caso haja acometimento articular. Uma segunda linha de terapia biológica deve ser oferecida, com o uso de quaisquer das terapias licenciadas, se não houver resposta à primeira linha.
National Psoriasis Foundation (42, 43)	Resposta aceitável após o início do tratamento é considerada como um acometimento $\leq 3\%$ da superfície corporal (sendo o alvo um acometimento $\leq 1\%$) ou como uma redução $\geq 75\%$ na superfície acometida dentro de 3 meses após o início do tratamento. O alvo é um acometimento $\leq 1\%$ da superfície corporal nas avaliações semestrais durante o tratamento de manutenção.	Fototerapia, terapias sistêmicas convencionais (metotrexato, ciclosporina, acitretina) e terapia biológica são opções para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. A diretriz clínica estabelece que não há uma razão clínica que apoie a decisão de se reservar o uso de agentes biológicos para a segunda linha de tratamento. Não há uma determinação de preferência de uso entre os diferentes Imunobiológicos.

Pode-se notar que todos os Consensos de Psoríase Moderada a Grave contemplam o uso de terapia imunobiológica como uma opção terapêutica no tratamento da psoríase, apresentando as diretrizes com metas terapêuticas bem estabelecidas, sendo o PASI 75 considerada meta aceitável e PASI 90 meta ideal no tratamento.

2.1. Consenso Brasileiro para o manejo da Psoríase Moderada a Grave

No ano de 2012, a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) publicou o Consenso Brasileiro de Psoríase, oferecendo guias de avaliação e tratamento para pacientes com psoríase (2). O algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave, conforme as diretrizes da SBD, pode ser resumido no fluxo descrito na figura 10.

Figura 10: Resumo do algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave proposto pela SBD (2).



Em maio do ano de 2018, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou um relatório de recomendação a respeito do uso de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave (46). Após avaliação sobre a eficácia e segurança e sobre dados econômicos (incluindo uma avaliação de custo-efetividade, levando em consideração o custo por paciente com resposta PASI 75, 90 e 100, e uma análise de impacto orçamentário), a CONITEC emitiu uma recomendação final favorável à incorporação, no SUS, de agentes imunobiológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave (46).

Estudos conduzidos nos Estados Unidos mostram que a incapacidade de se obter cobertura adequada do tratamento para psoríase por parte dos planos de saúde é uma das principais razões para o tratamento subótimo da doença (47, 48). No Brasil, pacientes atendidos através do sistema de saúde suplementar não têm garantia de cobertura para o tratamento com imunobiológicos para psoríase, uma vez que o rol de procedimentos e eventos em saúde, que define a cobertura assistencial mínima obrigatória pelos planos privados de assistência à saúde, não inclui este procedimento em sua lista. Assim, a ausência de cobertura do tratamento com imunobiológicos para pacientes com psoríase moderada a grave, conforme recomendam as diversas diretrizes clínicas

internacionais e brasileiras, no âmbito do sistema de saúde suplementar do Brasil, constitui-se em uma importante necessidade não atendida.

2.2. Proposta de DUT (diretriz de utilização)

Psoríase: Paciente com PASI > 10 e DLQI > 10 refratário ao tratamento padrão (terapias sistêmicas), de acordo com algoritmo de tratamento que preconiza: uso da fototerapia por 20 sessões e, em caso de falha, uso de metotrexato por no mínimo 6 semanas e de acitretina por no mínimo 12 semanas, com uso por tempo limitado de ciclosporina. Em caso de ausência de resposta do paciente aos tratamentos sistêmicos, recomenda-se o uso dos imunobiológicos.

BLOCO V – TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

Para definição da tecnologia em saúde alternativa, a fim de atender aos critérios de submissão descritos na Resolução Normativa nº 439/2018, em que se **define comparador como “a principal alternativa já disponível para fins de comparação com a intervenção em proposição”**, cabe, primeiramente, ressaltar que **a terapia biológica no tratamento de psoríase moderada a grave deve ser reservada ao uso em pacientes cujas terapias sistêmicas e fototerapia tenham falhado**. De acordo com o relatório da CONITEC n. 385 de Outubro de 2018, a taxa de falha das terapias sistêmicas está em torno de 20% (p.12) quando considerado o uso de acitretina.

Caberia, portanto, dizer que este documento faz um pleito para uma necessidade médica não atendida, ou seja, para a parcela de pacientes que já buscaram todos os tratamentos preconizados, mas ainda assim não atingiram os níveis de resposta adequados. Dessa forma, propõe-se que o uso de terapia biológica quando já não houver alternativas para os pacientes com indicação terapêutica.

Contudo, entende-se que para fins de análise de avaliação de tecnologias em saúde, faz-se necessário comparar tecnologias dos seus pontos de vista de eficácia, segurança e, por fim, custos relacionados. E, por essa razão, nesse documento, a tecnologia comparadora selecionada foi a fototerapia, uma vez que esta já se encontra no ROL de Procedimentos da ANS com a indicação de psoríase.

2.2.1. Tecnologia Alternativa (Comparador) - Fototerapia

Foram analisadas cinco revisões sistemáticas (60-64) que avaliaram os tipos de fototerapia disponíveis para pacientes diagnosticados com psoríase moderada-grave. É consenso entre as publicações avaliadas que tanto a fototerapia UVB banda estreita (UVB-nb) quanto a associação psoraleno + radiação UVA (PUVA) são terapias eficazes no tratamento da psoríase.

Estudos incluídos para fototerapia:

Estudo	Autor, Ano
Systematic review of UV-based therapy for psoriasis	Almutawa, 2013 (166)
Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review	Archier, 2012 (167)

Efficacy of psoralen UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review	Archier, 2012 (168)
A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis	Mudigonda, 2012 (169)
Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists	Paul, 2012 (170)

Três das revisões sistemáticas incluídas compararam as terapias UVB-nb e PUVA (166-170), enquanto Mudigonda et al. (169) avaliou apenas a fototerapia UVB e Archier et al. (167) o risco carcinogênico de ambas.

Almutawa et al., 2013 (166) e Archier et al., 2012 (168), incluíram em suas revisões sistemáticas apenas ensaios clínicos randomizados, avaliando tanto estudos com comparações diretas quanto indiretas. Ambos utilizaram, como desfecho de eficácia, o PASI 75 e a regressão total das lesões e, de segurança, a ocorrência de eventos adversos e a descontinuação do estudo devido aos EAs.

Os resultados sugerem que comparado com UVB-nb, a PUVA tem uma taxa de resposta PASI 75 de 73-80%, comparada a 62-70% da UVB-nb, e tende a tratar a psoríase com menos sessões e com resultados mais duradouros. No entanto, a avaliação da segurança a longo prazo da PUVA sugere maior risco carcinogênico. Assim, este risco aumentado e a maior facilidade na realização da UVB-nb fazem com que este último seja mais utilizado pelos especialistas, com exceção em casos de placas mais grossas e em pacientes com fototipos de Fitzpatrick IV-V. (166,171,170)

O estudo de Paul et al., após revisão da literatura e painel de especialistas, sugere que o regime de tratamento considerado mais adequado seria de 2-3 sessões de fototerapia por semana, sendo necessárias de 20-40 sessões para a regressão total das lesões. A dose inicial deve ser definida de acordo com o fototipo e a tolerabilidade do paciente. Tratamentos tópicos não devem ser aplicados por menos de 30 minutos após a sessão de fototerapia. (170)

O número de sessões de fototerapia durante a vida do paciente não deve exceder 250-300. O tratamento com PUVA foi associado a um aumento no risco de câncer de pele não-melanoma com uma relação dose-efeito clara. O risco foi maior em pacientes expostos a altas doses (>200 sessões ou 200 J/cm²) do que em pacientes expostos a baixas doses (<100 sessões ou 100 J/cm²). (167-169)

BLOCO VI – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

2.3. Imunobiológicos para Psoríase moderada a grave: Evidências científicas de eficácia e segurança – Revisão Sistemática

2.3.1. Objetivos

O objetivo desta revisão é identificar e descrever os estudos que avaliam a eficácia e a segurança do uso de imunobiológicos, como uma classe de medicamentos, para pacientes adultos com psoríase moderada a grave.

2.3.2. Métodos

A fim de se examinar o valor clínico do uso de imunobiológicos, uma pergunta foi desenvolvida com base no modelo PICO (Paciente, Intervenção, Comparadores, *Outcome* - desfecho) – tabela 5.

Tabela 5: Estratégia PICO para a revisão sistemática da literatura

P	Pacientes adultos com psoríase moderada a grave
I	Imunobiológicos de interesse: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustekinumabe, guselcumabe, secuquinumabe, ixequizumabe
C	Placebo ou qualquer outro tratamento ativo padrão (ex.: metotrexato, acitretina, ciclosporina, fototerapia)
O	Resposta PASI 100, resposta PASI 90, resposta PASI 75, eventos adversos e qualidade de vida

As buscas foram realizadas na base de dados MEDLINE.

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram:

- Revisões sistemáticas da literatura com metanálise de estudos clínicos randomizados. A escolha por estudos contendo este desenho se justifica pela própria recomendação destacada na Nota Técnica número 18/2018 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), sobre o processo de normatização da atualização periódica do Rol de procedimentos e eventos em saúde.

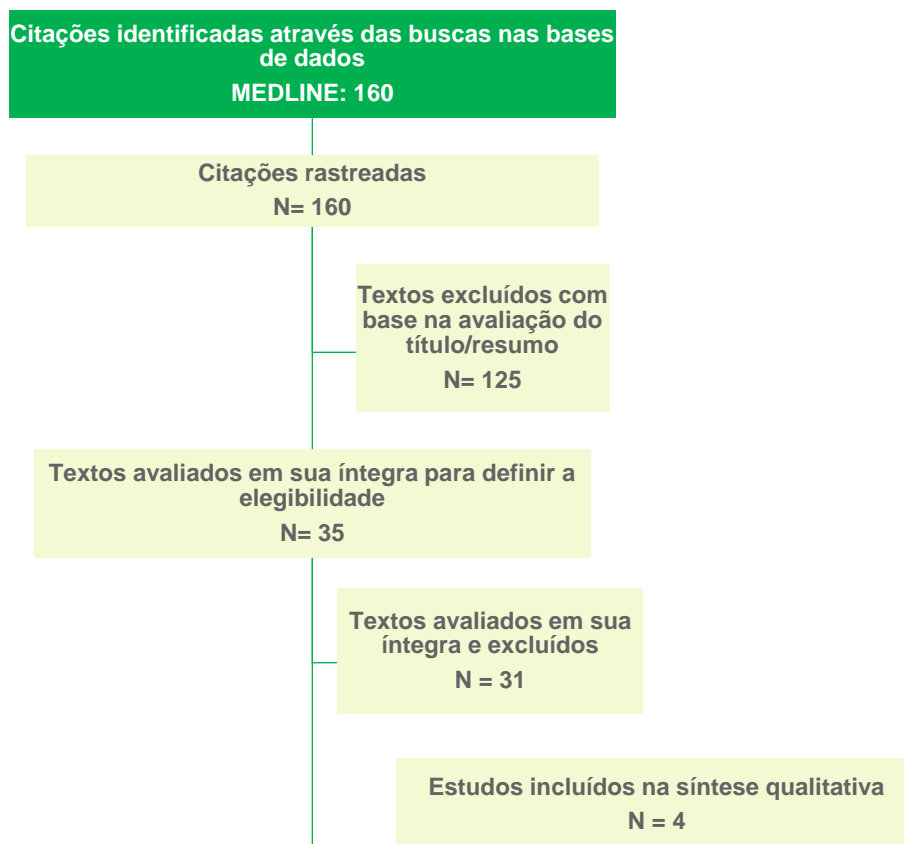
- Os desfechos analisados nos estudos devem incluir pelo menos um destes: resposta PASI 100, resposta PASI 90, resposta PASI 75, eventos adversos e escores de qualidade de vida.
- As revisões sistemáticas da literatura devem analisar medicamentos imunobiológicos de interesse para a presente revisão: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustekinumabe, guselcumabe, secuquinumabe e ixekizumabe.

Os termos utilizados na busca realizada na base de dados MEDLINE foram: psoriasis AND systematic[sb] AND (adalimumab OR etanercept OR infliximab OR ustekinumab OR guselkumab OR secuquinumab OR ixekizumab OR risankizumab). Foi aplicado um filtro limitando a recuperação de estudos para aqueles publicados nos últimos cinco anos.

2.3.3. Resultados

A busca realizada na data de 02/11/2018 identificou 160 estudos a serem avaliados com base em seu título e resumo. Ao final do processo de seleção, foram identificados quatro estudos elegíveis (50-53) conforme descrito no gráfico PRISMA (figura 11).

Figura 11: Gráfico PRISMA contendo o fluxo de 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) (54)
- RS inclui estudos não-randomizados (55)
- RS não avalia os desfechos de interesse (56, 57)
- RS avalia intervenções que não as de interesse (combinação de biológicos com outros agentes sistêmicos) (58)
- RS sem o emprego de avaliação quantitativa dos resultados através de metanálise (55, 56, 59-64, 176)
- RS contém estudos já englobados por revisões com término mais recente do período de busca e/ou envolvem menor número de tecnologias avaliadas e analisa os mesmos desfechos em relação a outras RS elegíveis (ex.: não incluindo biológicos de interesse para a presente RS) (55, 56, 59-83)

Foram selecionadas **quatro revisões sistemáticas da literatura com metanálise elegíveis conforme os critérios pré-definidos:**

- Uma revisão sistemática da literatura com metanálise avaliando a eficácia, segurança e o impacto em qualidade de vida dos medicamentos imunobiológicos em comparação com outros tratamentos sistêmicos ativos, incluindo a comparação de imunobiológicos entre si, ou com placebo, avaliando os **desfechos de interesse em estudos com duração entre 8 e 24 semanas** (52)
- Uma revisão sistemática da literatura com metanálise avaliando a eficácia dos medicamentos imunobiológicos em comparação com outros tratamentos sistêmicos ativos, incluindo a comparação de imunobiológicos entre si, ou com placebo, avaliando os **desfechos de interesse em estudos com duração entre 40 e 64 semanas** (51)
- Duas revisões sistemáticas da literatura com metanálise avaliando especificamente a **segurança** dos medicamentos imunobiológicos em relação ao risco de eventos cardiovasculares (50) e em relação ao risco de infecções sérias (53).

2.3.4. Eficácia e segurança dos medicamentos imunobiológicos em estudos clínicos randomizados com duração entre 8 e 24 semanas

Uma revisão sistemática da literatura com metanálise em rede publicada pela colaboração **Cochrane**, incluindo comparações indiretas, analisou estudos clínicos randomizados controlados incluindo pacientes adultos (idade acima de 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave e que avaliaram tratamento sistêmico convencional ou com imunobiológicos, comparando estas terapias a um grupo placebo ou comparando estas terapias entre si. Os tratamentos estudados incluíram: terapia sistêmica convencional (ésteres de ácido fumárico, acitretina, ciclosporina e metotrexato), inibidores de pequenas moléculas (apremilaste, tofacitinibe, ponesimode), biológicos anti-TNF α (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe), biológicos anti-IL-12/23 (ustequinumabe), biológicos anti-IL-17, incluindo inibidores de receptor de IL-17 (secuquinumabe, brodalumabe, ixequizumabe), biológicos anti-IL-23 (tildraquizumabe, guselcumabe) e outras terapias biológicas (itolizumabe, alefacepte) (52). **Os desfechos primários estudados nesta revisão sistemática foram a proporção de pacientes com resposta PASI 90 e a proporção de pacientes com eventos adversos sérios.** Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes com resposta PASI 75, a proporção de pacientes que atingiram um valor 0 ou 1 na Avaliação Global da doença pelo médico (PGA), a avaliação de qualidade de vida por meio de uma escala específica (como o DLQI), a proporção de pacientes com eventos adversos e a proporção de pacientes com ao menos uma recaída na atividade da doença durante a fase de manutenção (entre 52 e 104 semanas) (52).

Esta revisão sistemática da literatura incluiu um total de 109 estudos, dos quais 74 foram incluídos na síntese quantitativa (metanálise). As comparações realizadas nos 109 estudos podem ser classificadas da seguinte forma: 73 estudos compararam tratamento sistêmico *versus* placebo; 25 estudos compararam tratamento sistêmico *versus* outro tratamento sistêmico; 11 estudos incluíram três braços paralelos, comparando terapias sistêmicas entre si e *versus* placebo – tabela 6.

Tabela 6: Comparações realizadas nos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura publicada pela colaboração Cochrane (52).

	Terapia sistêmica convencional	Pequenas moléculas	Biológicos anti-TNF α	Biológicos anti-IL-12/23	Biológicos anti-IL-17	Biológicos anti-IL-23	Outros biológicos	Placebo
Terapia sistêmica convencional	Acit. <i>versus</i> Acit. (n= 1) Acit. <i>versus</i> Cya (n= 1) Cya <i>versus</i> MTX (n= 4) Cya <i>versus</i> Cya (n= 3) MTX <i>versus</i> MTX (n= 2) MTX <i>versus</i> EAF (n= 1)		MTX <i>versus</i> Infliximabe (n= 1) MTX <i>versus</i> Adalimumabe <i>versus</i> Pcb (n= 1) Acit <i>versus</i> Etanercepte (n= 2)				MTX <i>versus</i> Alefac (n= 1)	Acit. (n= 9) EAF (n= 3) Cya (n= 2) MTX (n= 7)
Biológicos anti-TNFα	MTX <i>versus</i> Inflix (n= 1) MTX <i>versus</i> Ada <i>versus</i> Pcb (n= 1) Acit <i>versus</i> Etan (n= 2)	Etan <i>versus</i> Apre <i>versus</i> Pcb (n= 1) Tofa <i>versus</i> Etan <i>versus</i> Pcb (n= 1)	Etan <i>versus</i> Etan (n= 3) Etan <i>versus</i> Inflix (n= 1)	Etan <i>versus</i> Usteq (n= 1)	Etan <i>versus</i> Ixek <i>versus</i> Pcb (n= 2) Etan <i>versus</i> Secuk <i>versus</i> Pcb (n= 1)	Guselk <i>versus</i> Ada <i>versus</i> Pcb (n= 3)		Etan. (n= 8) Ada. (n= 5) Inflix. (n= 6) Certo. (n= 1) MTX <i>versus</i> Ada <i>versus</i> Pcb (n= 1)
Biológicos anti-IL-12/23			Etan <i>versus</i> Usteq (n= 1)		Usteq. <i>versus</i> Secuq (n= 1) Broda <i>versus</i> Ustek <i>versus</i> Pcb (n= 2)			Usteq. (n= 6)
Biológicos anti-IL-17			Etan <i>versus</i> Ixek <i>versus</i> Pcb (n= 2)	Usteq. <i>versus</i> Secuk (n= 1) Broda <i>versus</i> Usteq <i>versus</i> Pcb (n= 2)	Secuq <i>versus</i> Secuk (n= 1)			Secuq. (n= 6) Ixek. (n= 2) Broda. (n= 3)

			Etan <i>versus</i> Secuq <i>versus</i> Pcb (n= 1)					Etan <i>versus</i> Ixeq <i>versus</i> Pcb (n= 2) Etan <i>versus</i> Secuk <i>versus</i> Pcb (n= 1) Broda <i>versus</i> Ustek <i>versus</i> Pcb (n= 2)
Biológicos anti-IL-23			Guselk <i>versus</i> Ada <i>versus</i> Pcb (n= 3)					Guselk. (n= 0) Tildrak. (n= 1) Guselk <i>versus</i> Ada <i>versus</i> Pcb (n= 3)
Outros biológicos								Itoliz. (n= 1) Alefac (n= 4)
Inibidores de pequenas moléculas		Tofa <i>versus</i> Tofa (n= 2)	Etan <i>versus</i> Apre <i>versus</i> Pcb (n= 1) Tofa <i>versus</i> Etan <i>versus</i> Pcb (n= 1)					Apre. (n= 4) Tofa. (n= 4) Pone. (n= 1) Tofa <i>versus</i> Etan <i>versus</i> Pcb (n= 1)

Acit= Acitretina; Ada.= Adalimumabe; Alefac.= Alefacepte; Apre.= Apremilaste; Broda. = Brodalumabe Certo.= Certolizumabe Cya= Ciclosporina; EAF= Ésteres de ácido fumárico; Etan. = Etanercepte; Guselk.= Guselcumabe; Inflix.= Infliximabe; Itoliz.=Itolizumabe; Ixeq.= Ixequizumabe; MTX= metotrexato; Pcb.= Placebo; Pone.= Ponesimode; Secuk.= Secuquinumabe; Tildrak.= Tildraquizumabe; Tofa.= Tofacitinibe; Ustek.= Ustequinumabe

Com relação ao período de avaliação dos desfechos de interesse, em cinco estudos a avaliação ocorreu em oito semanas; em sete estudos a avaliação ocorreu em 10 semanas; em 56 estudos a avaliação ocorreu em 12 semanas; em dois estudos a avaliação ocorreu em 13 semanas; em dois estudos a avaliação ocorreu em 14 semanas; em um estudo a avaliação ocorreu em 15 semanas; em 22 estudos a avaliação ocorreu em 16 semanas; em 10 estudos a avaliação ocorreu em 24 semanas. O período de avaliação não foi claramente definido ou foi desconhecido em quatro estudos (52).

Os resultados das análises de comparações diretas envolvendo os agentes imunobiológicos estão descritos na tabela 7 (52).

Tabela 7: Metanálises de comparações diretas envolvendo os agentes imunobiológicos de interesse e outras intervenções relevantes (52)

PASI 90

Comparação	N. estudos (n. participantes)	Razão de risco (IC 95%)*	Período Desfecho Primário (N. de estudos)
Terapias sistêmicas convencionais <i>versus</i> placebo			
Metotrexato <i>versus</i> Placebo	N= 2 (n= 282)	2,60 (0,26 a 25,90)	Semana 16 (N= 2)
Ésteres de ácido fumárico <i>versus</i> Placebo	N= 1 (n= 704)	4,47 (2,01 a 9,95)	Semana 16
Terapias sistêmicas convencionais <i>versus</i> Terapias sistêmicas convencionais			
Ciclosporina <i>versus</i> Metotrexato	N= 2 (n= 172)	1,18 (0,47 a 2,98)	Semanas 12 (N= 1) e 16 (N= 1)
Metotrexato <i>versus</i> Ésteres de ácido fumárico	N= 1 (n= 60)	2,0 (0,19 a 20,90)	Semana 12
Imunobiológicos <i>versus</i> placebo			
Etanercepte <i>versus</i> placebo	N= 12 (n=4954)	11,17 (7,66 a 16,28) RR 10.79 (8.47 to 13.73)	Semanas 12 (N= 10), 16 (N= 1) e 24 (N= 1)
Adalimumabe <i>versus</i> Placebo	N= 8 (n= 3199)	14,86 (8,93 a 24,73) RR 14.87 (10.45 to 21.14)	Semanas 12 (N= 2) e 16 (N= 6)
Certolizumabe <i>versus</i> placebo	N= 1 (n= 176)	24,58 (3,48 a 173,49) RR 24.58 (3.46 to 174.73)	Semana 12
Ustequinumabe <i>versus</i> placebo	N= 7 (n= 3832)	22,59 (14,74 a 34,63) RR 19.91 (15.11 to 26.23)	Semana 12 (N= 7)
Secuquinumabe <i>versus</i> Placebo	N= 7 (n= 2707)	26,52 (14,91 a 47,17) RR 26.55 (20.32 to 34.69)	Semana 12 (N= 7)
Ixequizumabe <i>versus</i> Placebo	N= 4 (n= 3268)	53,85 (15,34 a 189,07) RR 32.45 (23.61 to 44.60)	Semana 12 (N= 4)

Guselcumabe <i>versus</i> Placebo	N= 3 (n= 1504)	24,87 (14,20 a 43,55) RR 21.03 (14.56 to 30.38)	Semana 16 (N= 3)
Imunobiológicos <i>versus</i> terapia sistêmica convencional			
Etanercepte <i>versus</i> Acitretina	N= 1 (n= 60)	11,00 (0,64 a 190,53)	Semana 12
Infliximabe <i>versus</i> Metotrexato	N= 1 (n= 868)	2,86 (2,15 a 3,80)	Semana 16
Adalimumabe <i>versus</i> Metotrexato	N= 1 (n= 218)	3,73 (2,25 a 6,19)	Semana 16

PASI 75

Comparação	N. estudos (n. participantes)	Razão de risco (IC 95%)*	Período Desfecho Primário (N. de estudos)
Terapias sistêmicas convencionais <i>versus</i> placebo			
Metotrexato <i>versus</i> Placebo	N= 2 (n= 282)	2,36 (1,19 a 4,68)	Semana 16 (N= 2)
Ésteres de ácido fumárico <i>versus</i> Placebo	N= 1 (n= 704)	2,56 (1,68 a 3,89)	Semana 16
Terapias sistêmicas convencionais <i>versus</i> Terapias sistêmicas convencionais			
Ciclosporina <i>versus</i> Metotrexato	N= 2 (n= 172)	1,37 (0,84 a 2,23)	Semanas 12 (N= 1) e 16 (N= 1)
Metotrexato <i>versus</i> Ésteres de ácido fumárico	N= 1 (n= 60)	1,2 (0,41 a 3,51)	Semana 12
Imunobiológicos <i>versus</i> placebo			
Etanercepte <i>versus</i> placebo	N= 13 (n=5066)	8,55 (6,94 a 10,52)	Semanas 12 (N= 11), 16 (N= 1) e 24 (N= 1)
Adalimumabe <i>versus</i> Placebo	N= 8 (n= 3199)	9,08 (6,52 a 12,65)	Semanas 12 (N= 2) e 16 (N= 6)
Certolizumabe <i>versus</i> placebo	N= 1 (n= 176)	11,31 (4,37 a 29,24)	Semana 12
Ustequinumabe <i>versus</i> placebo	N= 8 (n= 4154)	12,41 (8,69 a 17,71)	Semana 12 (N= 8)
Secuquinumabe <i>versus</i> Placebo	N= 7 (n= 2707)	15,70 (11,27 a 21,87)	Semana 12 (N= 7)
Ixequizumabe <i>versus</i> Placebo	N= 4 (n= 3268)	17,44 (10,45 a 29,10)	Semana 12 (N= 4)
Guselcumabe <i>versus</i> Placebo	N= 3 (n= 1502)	12,28 (8,79 a 17,17)	Semana 16 (N= 3)
Imunobiológicos <i>versus</i> terapia sistêmica convencional			
Etanercepte <i>versus</i> Acitretina	N= 1 (n= 60)	2,13 (1,09 a 4,16)	Semana 12
Infliximabe <i>versus</i> . Metotrexato	N= 1 (n= 868)	1,86 (1,58 a 2,19)	Semana 16
Adalimumabe <i>versus</i> Metotrexato	N= 1 (n= 218)	2,25 (1,72 a 2,94)	Semana 16

EVENTOS ADVERSOS

Comparação	N. estudos (n. participantes)	Razão de risco (IC 95%)*	Período Desfecho Primário (N. de estudos)
Terapias sistêmicas convencionais <i>versus</i> placebo			
Metotrexato <i>versus</i> Placebo	N= 2 (n= 283)	0,16 (0,03 a 0,88)	Semana 16 (N= 2)
Ésteres de ácido fumárico <i>versus</i> Placebo	N= 1 (n= 704)	0,83 (0,31 a 2,21)	Semana 16
Imunobiológicos <i>versus</i> placebo			
Etanercepte <i>versus</i> placebo	N= 11 (n=3783)	1,06 (0,61 a 1,83)	Semanas 12 (N= 9), 16 (N= 1) e 24 (N= 1)
Adalimumabe <i>versus</i> Placebo	N= 8 (n= 3199)	1,02 (0,60 a 1,73)	Semanas 12 (N= 2) e 16 (N= 6)
Certolizumabe v placebo	N= 1 (n= 176)	0,49 (0,10 a 2,36)	Semana 12
Ustequinumabe <i>versus</i> placebo	N= 8 (n= 4154)	0,89 (0,50 a 1,58)	Semana 12 (N= 8)
Secuquinumabe <i>versus</i> Placebo	N= 7 (n= 2707)	1,67 (0,79 a 3,53)	Semana 12 (N= 7)
Ixequizumabe <i>versus</i> Placebo	N= 4 (n= 3268)	1,23 (0,65 a 2,32)	Semana 12 (N= 4)
Guselcumabe <i>versus</i> Placebo	N= 3 (n= 1502)	1,21 (0,51 a 2,85)	Semana 16 (N= 3)
Imunobiológicos <i>versus</i> terapia sistêmica convencional			
Etanercepte <i>versus</i> Acitretina	N= 1 (n= 60)	0,0 (0,0 a 0,0)	Semana 12
Infliximabe <i>versus</i> Metotrexato	N= 1 (n= 868)	2,41 (1,04 a 5,59)	Semana 16
Adalimumabe <i>versus</i> Metotrexato	N= 1 (n= 218)	2,04 (0,19 a 22,14)	Semana 16

QUALIDADE DE VIDA

Comparação	N. estudos (n. participantes)	Razão de risco (IC 95%)*	Período Desfecho Primário (N. de estudos)
Terapias sistêmicas convencionais versus placebo			
Metotrexato <i>versus</i> Placebo	N= 2 (n= 283)	-0,67 (-1,40 a 0,06)	Semana 16 (N= 2)
Imunobiológicos versus placebo			
Etanercepte <i>versus</i> placebo	N= 7 (n=2779)	-1,10 (-1,37 a -0,83)	Semana 12 (N= 7)
Adalimumabe <i>versus</i> Placebo	N= 7 (n= 2774)	-1,02 (-1,16 a -0,88)	Semanas 12 (N= 1) e 16 (N= 6)
Ustequinumabe <i>versus</i> placebo	N= 6 (n= 2917)	-1,21 (-1,39 a -1,03)	Semana 12 (N= 6)
Ixequizumabe <i>versus</i> Placebo	N= 3 (n= 3126)	-1,76 (-2,09 a -1,43)	Semana 12 (N= 3)
Guselcumabe <i>versus</i> Placebo	N= 2 (n= 1252)	-1,39 (-1,63 a -1,14)	Semana 16 (N= 2)

*As comparações com resultados estatisticamente significativos estão descritas em negrito

Como evidenciado na tabela 9, para a obtenção de **PASI 90**, o metotrexato não se mostra superior ao placebo, com RR de 2,60, (IC 95%, 0,26 a 25,90) ou aos ésteres de ácido fumárico, com RR de 2,0 (IC 95% 0,19 a 20,90). A ciclosporina não se mostra superior ao metotrexato, com RR de 1,18 (IC 95%, 0,47 a 2,98). **Todos os imunobiológicos foram superiores ao placebo**, com RR de 11,17 (IC 95% 7,66 a 16,28) para etanercepte, 14,86 (IC 95%, 8,93 a 24,73) para adalimumabe, 24,58 (IC 95%, 3,48 a 173,49) para certolizumabe, 22,59 (IC 95%, 14,74 a 34,63) para ustequinumabe, 26,52 ((IC 95% 14,91 a 47,17) para secuquinumabe, 53,85 ((IC 95%, 15,34 a 189,07) para ixequizumabe e 24,87 (IC 95% 14,20 a 43,55) para guselcumabe. Na comparação entre biológicos e terapia sistêmica, **tanto o adalimumabe quanto o infliximabe mostram-se superiores ao metotrexato**, com RR de, respectivamente 3,73 (IC 95%, 2,25 a 6,19) e 2,86 (IC 95%, 2,15 a 3,80), porém o etanercepte foi inferior à acitretina, com RR de 11,00 (IC 95%, 0,64 a 190,53).

Quando da análise de obtenção de **PASI 75**, o metotrexato e os ácidos de ácido fumárico foram superiores ao placebo, com RR de, respectivamente 2,36 (IC 95%, 1,19 a 4,68) e 2,56 (IC 95%, 1,68 a 3,89). A ciclosporina foi inferior ao metotrexato, com RR de 1,37 (IC 95%, 0,84 a 2,23) e o metotrexato foi inferior aos ésteres de ácido fumárico, com RR de 1,2 (IC 95%, 0,41 a 3,51). Todos os imunobiológicos foram superiores ao placebo, com RR de 8,55 (IC 95%, 6,94 a 10,52) para etanercepte, 9,08 (IC 95%, 6,52 a 12,65) para adalimumabe, 11,31 (IC 95%, 4,37 a 29,24) para certolizumabe, 12,41 (IC 95%, 8,69 a 17,71) para ustequinumabe, 15,70 (IC 95%, 11,27 a 21,87) para secuquinumabe, 17,44 (IC 95%, 10,45 a 29,10) para ixequizumabe e 12,28 (IC 95%, 8,79 a 17,17) para guselcumabe. **Na comparação entre biológicos e terapia sistêmica, tanto o adalimumabe quanto o infliximabe mostram-se superiores ao metotrexato**, com RR de, respectivamente 2,25 (IC 95%, 1,72 a 2,94) e

1,86 (IC 95%, 1,58 a 2,19) e o etanercepte se mostrou superior à acitretina, com RR de 2,13 (IC 95%, 1,09 a 4,16).

O que se observa, por meio das análises de comparações diretas, é que **os agentes imunobiológicos são consistentemente mais eficazes que o placebo e terapias sistêmicas convencionais nas taxas de resposta PASI 90 e PASI 75. Ainda, os agentes imunobiológicos são mais eficazes que placebo em gerar melhora nas avaliações de qualidade de vida. Com relação à segurança, não se observou diferenças significativas entre os agentes imunobiológicos e placebo quanto ao risco de eventos adversos sérios no período dos estudos, variando entre 8 e 24 semanas (52).**

As metanálises envolvendo comparações indiretas também comprovam a maior eficácia nas taxas de resposta PASI 90 e PASI 75 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 – tabelas 8 e 9 (52).

Quanto à obtenção de resposta PASI 90, todas as intervenções foram superiores ao placebo. O tratamento com anti-IL17 foi associado com uma maior probabilidade de obtenção de PASI 90 comparado com todas as intervenções: versus anti-IL12/23 [risco relativo (RR): 1,33; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,19 a 1,49]; versus anti-IL23 (RR: 1,86; IC 95%: 1,54 a 2,26); versus anti-TNF alfa (RR: 2,66; IC 95%: 2,34 a 3,03); versus agentes sistêmicos convencionais (RR: 8,15; IC 95%: 6,07 a 10,93). **Em termos de obtenção de PASI 90, todas as intervenções biológicas (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, anti-TNF alfa) foram significativamente superiores aos agentes sistêmicos convencionais.**

Tabela 8: Efeito relativo entre as intervenções de interesse

Eventos adversos graves

Anti-IL-17	1,25 (0,80 a 1,96)	1,12 (0,56 a 2,22)	1,12 (0,78 a 1,62)	2,31 (1,20 a 4,48)	1,12 (0,82 a 1,52)
1,33 (1,19 a 1,49)	Anti-IL-12/23	0,89 (0,42 a 1,89)	0,90 (0,55 a 1,46)	1,85 (0,89 a 3,83)	0,89 (0,58 a 1,37)
1,86 (1,54 a 2,26)	1,40 (1,14 a 1,72)	Anti-IL-23	1,01 (0,54 a 1,87)	2,07 (0,89 a 4,82)	1,00 (0,53 a 1,89)
2,66 (2,34 a 3,03)	2,00 (1,72 a 2,33)	1,43 (1,24 a 1,65)	Anti-TNF α	2,06 (1,13 a 3,75)	0,99 (0,73 a 1,35)
8,15 (6,07 a 10,93)	6,12 (4,53 a 8,28)	4,37 (3,24 a 5,89)	3,06 (2,34 a 3,99)	Agentes sistêmicos convencionais	0,48 (0,26 a 0,88)
30,81 (25,10 a 37,82)	23,16 (18,70 a 28,68)	16,53 (13,16 a 20,75)	11,58 (9,55 a 14,03)	3,78 (2,78 a 5,14)	Placebo
PASI 90					

O efeito relativo entre as intervenções de interesse (conforme a classe terapêutica e mecanismo de ação) sobre o risco de eventos adversos sérios e sobre a resposta PASI 90 na meta-análise de comparações indiretas. Cada célula contém o risco relativo e os intervalos de confiança de 95% da intervenção na respectiva coluna versus a intervenção na respectiva linha (riscos relativos >1 no triângulo inferior, com fundo branco, ou <1 no triângulo superior, com fundo amarelo, favorecem a intervenção à esquerda). Os resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito (52).

Tabela 9: Efeito relativo entre as intervenções de interesse

Qualidade de vida					
Anti-IL17	-0,23 (-0,58 a 0,12)	-0,14 (-0,53 a 0,24)	-0,41 (-0,68 a - 0,14)	-0,79 (-1,22 a - 0,36)	-1,44 (-1,68 a - 1,19)
1,17 (1,00 a 1,38)	Anti-IL 12/23	0,09 (-0,30 a 0,48)	-0,18 (-0,47 a 0,11)	-0,56 (-1,00 a - 0,12)	-1,21 (-1,45 a - 0,96)
1,42 (1,12 a 1,81)	1,21 (0,94 a 1,57)	Anti-IL23	-0,27 (-0,58 a 0,04)	-0,65 (-1,12 a - 0,18)	-1,30 (-1,60 a - 0,99)
1,74 (1,50 a 2,02)	1,48 (1,24 a 1,77)	1,22 (1,01 a 1,48)	Anti-TNF α	-0,38 (-0,76 a - 0,01)	-1,03 (-1,18 a - 0,88)
3,90 (2,99 a 5,09)	3,32 (2,51 a 4,39)	2,74 (2,03 a 3,69)	2,24 (1,79 a 2,81)	Agentes sistêmicos convencionais	-0,65 (-1,01 a - 0,29)
14,32 (12,20 a 16,81)	12,21 (10,23 a 14,57)	10,07 (8,03 a 12,63)	8,23 (7,20 a 9,42)	3,67 (2,90 a 4,65)	Placebo
PASI 75					

O Efeito relativo entre as intervenções de interesse (conforme a classe terapêutica e mecanismo de ação) sobre a qualidade de vida e sobre a resposta PASI 75 na meta-análise de comparações indiretas. Cada célula contém o risco relativo e os intervalos de confiança de 95% (para o desfecho PASI 75) ou a diferença média padronizada com o intervalo de confiança de 95% (para o desfecho qualidade de vida) da intervenção na respectiva coluna versus a intervenção na respectiva linha (riscos relativos >1 no triângulo inferior, com fundo branco, ou diferença média padronizada <1 no triângulo superior, com fundo amarelo, favorecem a intervenção à esquerda). Os resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito (52).

A tabela 9 demonstra que **todas as intervenções foram superiores ao placebo em termos de melhora significativa da qualidade de vida. Os anti-IL17, anti-IL23 e anti-IL12/23 foram associados com maior probabilidade de melhorar a qualidade de vida comparados aos agentes sistêmicos convencionais.** Essas diferenças foram estatisticamente significativas para todas as classes. Não houve diferença significativa entre os diferentes agentes biológicos, exceto os anti-IL17 e anti-TNF alfa (anti-IL17 foram mais favoráveis que os anti-TNF alfa).

2.3.5. Eficácia dos medicamentos imunobiológicos em estudos clínicos randomizados com duração acima de 40 semanas

Uma revisão sistemática da literatura com metanálise em rede, incluindo comparações indiretas, avaliou estudos reportando as taxas de resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 durante período de observação com duração entre 40 e 64 semanas (51). Os estudos elegíveis para esta revisão foram estudos clínicos randomizados comparando uma intervenção de interesse (adalimumabe, apremilaste, brodalumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe)¹ contra qualquer comparador ativo ou placebo. Ao final da seleção dos estudos, foram considerados elegíveis para síntese quantitativa dos resultados 17 estudos clínicos randomizados reportando taxas de resposta PASI em 40 a 64 semanas de seguimento: quatro estudos com grupo controle ativo durante 52 semanas de observação e 13 estudos que migraram os pacientes inicialmente randomizados para o grupo placebo para um grupo de tratamento ativo – nestes casos, para a síntese quantitativa dos resultados, assumiu-se que as taxas de resposta PASI no grupo placebo observadas durante o período inicial do estudo seriam mantidas durante todo o tempo de observação (51). Os resultados da metanálise de comparações indiretas estão descritos na tabela 10, tabela 11 e tabela 12.

Em cada célula da tabela os resultados estão expressos como riscos relativos (com seus respectivos intervalos de confiança de 95%) para resposta PASI 75. **Riscos relativos > 1 favorecem a intervenção da esquerda.** Resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito.

Tabela 10: Metanálise de Comparações Indiretas – PASI 75 em 52 semanas (51)

Secuquinumabe	0,98 (0,82 a 1,16)	1,15 (1,03 a 1,48)*	1,19 (0,95 a 2,26)	1,48 (1,10 a 2,59)	1,13 (0,97 a 1,73)	18,03 (3,44 a 170)
Ixequizumabe		1,17 (1,01 a 1,68)*	1,22 (0,96 a 2,38)	1,5 (1,1 a 2,85)	1,16 (0,99 a 1,84)	18,51 (3,46 a 177,2)
		Ustequinumabe	1,04 (0,75 a 1,77)	1,27 (1,05 a 1,93)	1,00 (0,77 a 1,36)	15,54 (3,32 a 122,8)
			Adalimumabe	1,18 (0,82 a 2,04)	0,96 (0,57 a 1,39)	14,51 (3,29 a 107,6)
				Etanercepte	0,80 (0,49 a 0,99)	12,14 (3,12 a 68,57)
					Infliximabe	15,57 (3,35 a 117,1)
						Placebo

Tabela 11: Metanálise de Comparações Indiretas – PASI 90 em 52 semanas (51)

Secuquinumabe	0,96 (0,74 a 1,24)	1,25 (1,06 a 1,71)*	1,32 (0,91 a 3,05)	1,82 (1,20 a 3,49)	1,23 (0,96 a 2,13)	44,82 (6,46 a 504,3)
Ixequizumabe		1,29 (1,01 a 2,08)*	1,38 (0,94 a 3,28)	1,87 (1,21 a 4,05)	1,28 (0,98 a 2,33)	46,92 (6,56 a 534,5)
		Ustequinumabe	1,07 (0,66 a 2,19)	1,43 (1,09 a 2,37)	0,99 (0,69 a 1,54)	35,42 (5,96 a 326,1)
			Adalimumabe	1,30 (0,76 a 2,63)	0,93 (0,46 a 1,60)	31,98 (5,81 a 283,50)
				Etanercepte	0,71 (0,39 a 0,98)	24,49 (5,30 a 154,40)
					Infliximabe	35,53 (6,05 a 309,4)
						Placebo

Tabela 12: Metanálise de Comparações Indiretas – PASI 100 em 52 semanas (51)

Secuquinumabe	0,93 (0,64 a 1,37)	1,42 (1,13 a 2,09)*	1,56 (0,86 a 4,58)	2,45 (1,44 a 5,18)	1,39 (0,93 a 2,84)	151,3 (16,51 a 2003)
Ixequizumabe		1,5 (1,02 a 2,8)*	1,67 (0,9 a 5,1)	2,59 (1,44 a 6,51)	1,48 (0,96 a 3,25)	162,7 (17,11 a 2210)
		Ustequinumabe	1,11 (0,54 a 2,91)	1,69 (1,17 a 3,12)	0,99 (0,58 a 1,82)	104,7 (13,98 a 1133)
			Adalimumabe	1,48 (0,69 a 3,76)	0,90 (0,34 a 1,98)	90,38 (13,29 a 976,80)
				Etanercepte	0,60 (0,28 a 0,96)	61,07 (11,02 a 428,20)
					Infliximabe	105,3 (14,43 a 1053)
						Placebo

*Nas análises separando os grupos de tratamento ustequinumabe na dose de 45mg ou na dose de 90mg, as comparações realizadas não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre secuquinumabe e ustequinumabe 90mg ou entre ixequizumabe e ustequinumabe 90mg.

Guselcumabe não teve seus estudos (VOYAGE-1 e VOYAGE-2) incluídos nesta revisão sistemática da literatura, pois sua publicação ocorreu após o período de buscas na literatura aplicado. No estudo VOYAGE-1, as taxas de resposta PASI 75, 90 e 100 na semana 16, no grupo placebo, foram 5,7%; 2,9% e 0,6%, respectivamente; enquanto no grupo guselcumabe estas taxas foram 91,2%; 73,3% e 37,4%, respectivamente. Na semana 48, as taxas de resposta PASI 75, 90 e 100, no grupo guselcumabe, foram 87,8%; 76,3% e 47,4%. No estudo VOYAGE-2, as taxas de resposta PASI 75, 90 e 100 na semana 16, no grupo placebo, foram 8,1%; 2,4% e 0,8%, respectivamente; enquanto no grupo guselcumabe estas taxas foram 86,3%; 70,0% e 34,1%, respectivamente. Na semana 48, 88,6% dos pacientes do grupo que recebeu manutenção com guselcumabe mantiveram uma resposta PASI 90 sustentada.

Os dados desta revisão sistemática da literatura com metanálise, bem como dos estudos de fase 3 de guselcumabe, mostram que a eficácia dos imunobiológicos sobre a resposta PASI são sustentadas durante um período de pelo menos 40 a 64 semanas de tratamento (51, 177, 84).

2.3.6. Segurança dos medicamentos imunobiológicos em estudos clínicos randomizados com relação a toxicidades específicas

Uma revisão sistemática da literatura com metanálise incluiu estudos clínicos randomizados envolvendo pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, tratados com terapia biológica e comparando-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 eventos cardiovasculares) nestes pacientes (50). No total, foram incluídos 38 estudos clínicos randomizados controlados, com duração média de 12 semanas (variando entre 10 e 30 semanas) e envolvendo 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 (50) – tabela 13.

Tabela 13: Risco de eventos cardiovasculares maiores em estudos clínicos randomizados avaliando o uso de imunobiológicos para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (50).

Comparação	Risco de eventos cardiovasculares maiores (Odds Ratios; IC 95%)
Imunobiológicos versus placebo	OR: 1,45 (0,34 a 6,24)
Anti-TNFα versus placebo	OR: 0,67 (0,10 a 4,63)
Anti-IL17-A versus placebo	OR: 1,00 (0,09 a 11,09)
Ustequinumabe versus placebo	OR: 4,48 (0,24 a 84,77)

Outra revisão sistemática da literatura com metanálise investigou a relação entre o tratamento com imunobiológicos e o risco de infecções sérias. A definição de infecção séria variou entre os estudos, mas quando tal definição foi explicitada, ela envolveu a necessidade de terapia antimicrobiana parenteral ou admissão hospitalar ou se associou a risco à vida ou a óbito ou causou incapacidade significativa ou persistente. Esta revisão incluiu dados de 30 estudos clínicos randomizados, incluindo um total de 13.359 participantes, e um estudo de coortes prospectivo controlado envolvendo 4.993 participantes (53). **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** (53) – tabela 14.

Tabela 14: Risco de infecções graves em estudos clínicos controlados que avaliam o uso de imunobiológicos para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (53)

IMUNOBIOLÓGICOS VERSUS PLACEBO

Estudos clínicos randomizados comparando imunobiológicos versus placebo	
Avaliação em 12 a 16 semanas (n= 24 estudos)	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)
Avaliação em 20 a 30 semanas (n= 4 estudos)	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)

IMUNOBOLÓGICOS VERSUS TERAPIA NÃO BIOLÓGICA

Estudo Clínico randomizado comparando imunobiológicos versus terapia não biológica	
Terapia com imunobiológicos versus metotrexato em 12 a 16 semanas (n= 1 estudo)	Zero (0) eventos em ambos os braços

IMUNOBOLÓGICOS VERSUS TERAPIA NÃO BIOLÓGICA

Evidência gerada por estudo de coorte prospectivo	
Estudo de registro com comparação ajustada entre terapia com imunobiológicos e terapia sistêmica não biológica* (n= 1)	<p>Adalimumabe: Hazard Ratio= 2,52; IC 95% 1,47 a 4,34)</p> <p>Ustequinumabe: Hazard Ratio= 1,26 (IC 95% 0,66 a 2,42)</p> <p>Infliximabe: Hazard Ratio= 1,78 (IC 95% 0,64 a 4,98)</p> <p>Etanercepte: Hazard Ratio= 1,29 (IC 95% 0,55 a 3,01)</p>

*Estudo com grupo controle tratado com retinoides e/ou fototerapia

2.4. Outras Evidências

2.4.1. Eficácia e segurança de adalimumabe em longo prazo

Chiricozzi 2017

Os estudos observacionais na prática diária 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, medicamentos concomitantes e períodos de seguimento mais longos.

Neste contexto, o objetivo principal do estudo Chiricozzi 2017 foi o de 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, 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. (172)

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.

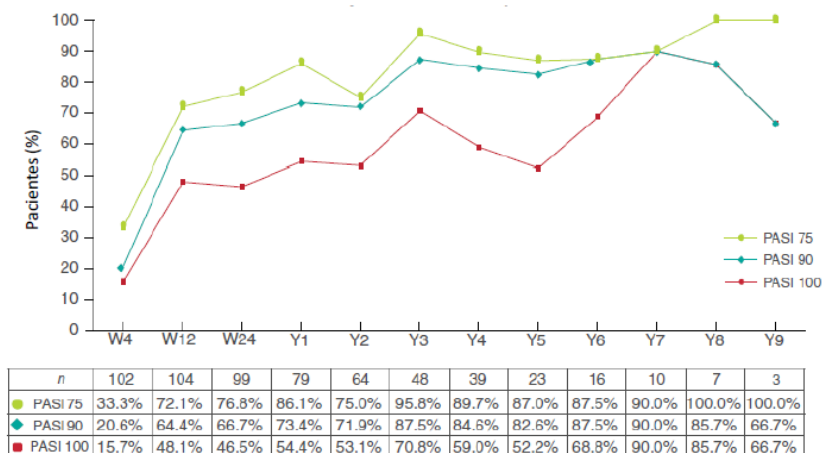
Os pacientes com psoríase crônica moderada a grave ou com artrite psoriásica ativa e progressiva, que não responderam adequadamente a intervenções anteriores, incluindo terapias biológicas, receberam adalimumabe após testes de triagem adequados. Adalimumabe foi administrado de acordo com as indicações 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 12).



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

Figura 12. Percentual de pacientes que atingiram resposta 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 na taxa de resposta 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 prévia com terapia biológica, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de resposta PASI 75/90/100 com base no número de terapias biológicas anteriores (1 ou ≥ 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 15). 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 15: 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 sub coorte 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 receberam adalimumabe foram consistentes com a eficácia em longo prazo e com a boa tolerabilidade já mostradas em ensaios clínicos e estudos observacionais prévios. Eles também sugerem que adalimumabe pode ser uma opção de tratamento útil em pacientes difíceis de tratar, incluindo aqueles que falharam à terapia convencional ou a outros agentes anti-TNF.

ESPRIT

O estudo ESPRIT é um estudo multicêntrico de pós-comercialização que incluiu dados de 5, 6 e 7 anos relativos à segurança e à efetividade de adalimumabe para pacientes ≥ 18 anos com psoríase crônica em placas. (173-175)

A população total inclui 6.059 pacientes (5 anos), 6.056 pacientes (6 anos) e 6.051 (7 anos-análise interina).

Adalimumabe foi administrado de acordo com as recomendações locais de bula. Pacientes poderiam utilizar medicação concomitante para psoríase, de acordo com a prática médica usual do seu médico. O uso de anakinra, abatacepte ou outro agente biológico foi proibido.

Para este estudo, a segurança foi avaliada pela análise dos Eventos Adversos Sérios (EASs), de interesse especial, reportados espontaneamente, que levaram ao registro ou à descontinuação do tratamento. EAs de interesse especial foram definidos como aqueles de maior preocupação durante o tratamento com adalimumabe ou aqueles com altas taxas quando comparado ao placebo em ensaios clínicos. O foco deste estudo são os EAs relacionados ao tratamento, que são aqueles que ocorrem desde a dose inicial de adalimumabe até 70 dias após a última dose registrada, excluindo eventos durante a interrupção do tratamento.

A efetividade do tratamento foi medida pelo alcance de um PGA de 0 ou 1 em uma escala de gravidade de seis pontos.

De acordo com os resultados, em 7 anos, a mediana de duração da exposição ao adalimumabe foi de 3,8 anos. E em 5, 6 e 7 anos, a taxa de descontinuação foi de 10,6%, 17,5% e 29,9%, respectivamente, com a principal razão sendo a perda de seguimento (3,6%, 8,2% e 14,4%).

Com relação à segurança, a tabela 16 apresenta a taxa de incidência (eventos por 100 pacientes-ano) para todos os EAs emergentes ao tratamento.

Tabela 16. Taxas de incidência de eventos adversos emergentes ao tratamento.

Eventos adversos	5 anos (n= 6.059)	6 anos (n= 6.056)	7 anos (n= 6.051)
EAs emergentes ao tratamento	22,2	21,8	21,8
EASs emergentes ao tratamento	4,3	-	4,4
Infecções graves	1,0	1,0	1,0
Neoplasias Malignas	0,9	0,9	1,0
Câncer de pele não-melanoma	0,6	0,6	0,6
Tuberculose ativa	<0,1	<0,1	<0,1
EAs emergentes ao tratamento que levaram à morte	0,1	-	0,1

EAs: eventos adversos.

Em 5 e 6 anos, os EAs cardiovasculares de interesse especial foram acidente cerebrovascular (0,1 eventos por 100 pacientes-ano), infarto do miocárdio (0,1 eventos por 100 pacientes-ano) e insuficiência cardíaca congestiva (0,1 eventos por 100 pacientes-ano).

Com relação à taxa de mortalidade padronizada, esta foi de 0,30 (IC 95%: 0,19 a 0,44) em 5 anos, 0,28 (IC 95%: 0,19 a 0,40) em 6 anos e 0,27 (IC 95%: 0,18 a 0,38) em 7 anos, indicando que o número de mortes observadas esteve abaixo do esperado em uma população pareada por idade, sexo e país.

Com relação a efetividade, um PGA de 0/1 foi alcançado por 56,9%, 58,6%, 59,2%, 62,6%, 63,4%, 62,9% e 81,8% dos pacientes em 12, 24, 36, 48, 60, 72 e 84 meses, respectivamente. Destaca-se que, para a análise de 84 meses, o número de pacientes foi pequeno.

Com base nos resultados, conclui-se que não foram observados novos achados de segurança para adalimumabe em até 7 anos. Para todos os anos avaliados, o número observado de registros de óbitos emergentes ao tratamento esteve abaixo da taxa esperada. A efetividade de adalimumabe, medida por meio do PGA, foi mantida ao longo de 84 meses.

2.4.2. Estudos Observacionais e Retrospectivos relacionados à sobrevida dos biológicos e segurança em longo prazo

Nesta sessão, incluímos também outras evidências relacionadas à estudos observacionais e retrospectivos de suma importância para que possamos observar tanto dados de sobrevida dos biológicos quanto dados de segurança no longo prazo e larga escala de exposição.

ORBIT- Vilarrasa, 2016

Vilarrasa et al., 2016 (211), desenvolveram um estudo observacional retrospectivo para analisar a sobrevida de medicamentos biológicos e suas variáveis associadas, em uma coorte de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que foram tratados com esses agentes.

Foram analisados os registros de 427 pacientes tratados com biológicos por um período de 4 anos. Com isso, foram avaliados 703 cursos de tratamento (253 receberam 1 curso e 174 múltiplos cursos), sendo 231 com adalimumabe, 248 com etanercepte, 84 com infliximabe e 140 com ustequinumabe. As razões para descontinuação com cada um dos agentes avaliados encontram-se na Tabela abaixo.

Razões para descontinuações segundo o tratamento biológico. Vilarrasa 2016. (211)

Biológico	1ª falha	2ª falha	Eas	Outros*	Total
Adalimumabe	29 (7,7%)	53 (14,0%)	10 (2,6%)	29 (7,7%)	121
Etanercepte	38 (10,1%)	81 (21,4%)	11 (2,9%)	42 (11,1%)	172
Infliximabe	9 (2,4%)	12 (3,2%)	10 (2,6%)	7 (1,9%)	38
Ustequinumabe	21 (5,6%)	10 (2,6%)	2 (0,5%)	14 (3,7%)	47
Total	97 (25,7%)	156 (41,3%)	33 (8,7%)	92 (24,3%)	378 (100%)

*Sucesso terapêutico, desejo do paciente, mudança de residência, planos de gravidez, perda de seguimento, cirurgia eletiva, custos e não especificados.

A mediana global de sobrevida do medicamento foi de 31 meses (IC 95%: 26,6 a 35,4). Não foram observadas diferenças de acordo com o sexo, presença de artrite psoriásica, status naive para agentes biológicos no início do tratamento ou uso de terapia combinada. Porém, a probabilidade cumulativa da sobrevida do medicamento foi menor em pacientes obesos (23 meses, IC 95%: 17,4-28,6 meses) do que em pacientes com índice de massa corporal (IMC) menor que 30 (37,3 meses, IC95%: 29,4-45,1; $p=0,001$), e foi significativamente maior para pacientes em uso de ustequinumabe do que para qualquer outro biológico (teste de log rank, $p<0,001$).

A probabilidade cumulativa de sobrevida do medicamento biológico em 1, 2, 3 e 4 anos, encontram-se descritas na Tabela 17. E a mediana estimada das probabilidades cumulativas de sobrevida foram de 30,5 meses (IC 95%: 24, 1 a 37,1) para adalimumabe, 24,8 meses (IC 95%: 19,4 a 30,2) para etanercepte, 30 meses (IC 95%: 14,7 a 45,4) para infliximabe e mais de 48 meses para ustequinumabe.

Tabela 17. Probabilidade cumulativa para a sobrevida do medicamento em diferentes intervalos de tempo. Villarasa, 2016. (9)

Porcentagem (IC 95%)	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos
Adalimumabe	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)
Etanercepte	70,9 (65,2 a 76,6)	52,6 (46,2 a 58,9)	39,1 (32,8 a 45,5)	30,5 (24,4 a 36,6)
Infliximabe	68,8 (58,9 a 76,8)	54,2 (43,3 a 65,2)	45,5 (34,3 a 56,7)	42,4 (31,2 a 53,6)
Ustequinumabe	77,2 (70,1 a 84,2)	68,5 (60,4 a 76,6)	61,8 (52,9 a 70,8)	57,8 (47,8 a 67,8)

IC: intervalo de confiança.

A análise multivariada mostrou que a obesidade, o tratamento com etanercepte e adesão estrita as doses aprovadas foram associadas ao aumento na probabilidade de descontinuação do tratamento,

enquanto que o tratamento com ustequinumabe, resposta PASI 75 e resposta PASI 90 na semana 16 prolongaram a sobrevida do medicamento.

DERMBIO- Gniadecki, 2015

Gniadecki et al., 2015 (212), realizaram um estudo com objetivo de calcular a sobrevida em longo prazo de adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe no tratamento de pacientes com psoríase vulgaris.

Foram incluídos pacientes do estudo de registro DERMBIO² que receberam tratamento biológico para a psoríase vulgaris na Dinamarca entre março de 2003 e junho de 2013. Ustequinumabe está disponível na Dinamarca desde abril de 2009, dessa forma o período de observação desse medicamento foi menor do que os agentes anti-TNF.

No total, 1.277 pacientes receberam tratamento biológico para psoríase na Dinamarca entre 2003 e 2013, sendo administrados 1.867 sequências de tratamento (774 com adalimumabe, 449 com etanercepte, 253 com infliximabe e 391 com ustequinumabe) por até 10 anos. Foram registrados 436 pacientes que receberam mais de uma sequência de tratamento com um medicamento biológico. MTX foi utilizado como terapia concomitante em 25,4% dos casos, geralmente em associação com infliximabe (55,1%) e menos frequentemente com ustequinumabe (12,4%).

A maior proporção de respondedores PASI 75 (76,7%) foi observada com o tratamento com infliximabe, e a menor proporção (53,8%) foi registrada com o etanercepte. Para ustequinumabe a proporção foi de 64,3%.

Do total de 1.867 sequências de tratamentos administradas por um mês ou mais, 772 sequências (41,3%) foram finalizadas. A principal razão para a descontinuação do tratamento foi a perda de eficácia, que foi a mais elevada no tratamento com etanercepte (41,6% de todos as sequências de tratamento) e mais baixa no tratamento com ustequinumabe (15,9%).

²DERMBIO é um estudo de registo nacional de pacientes tratados com medicamentos biológicos na Dinamarca, que permite a monitorização em longo prazo da eficácia e segurança do tratamento. Inclui todos os tratamentos biológicos administrados em centros hospitalares académicos (88% de todos os tratamentos) e em clínicas privadas (22% de todos os tratamentos).

Taxas de EAs que levaram a descontinuação também foram menores para ustequinumabe (3,1%). As principais causas foram infecções menores (32%; 41 sequências de tratamento), as quais foram principalmente associadas com adalimumabe (46,3%; 2,5% de todos as sequências de tratamentos) e infliximabe (31,7%; 1,5% de todos as sequências de tratamentos) e foram relativamente pouco frequentes no tratamento com etanercepte (14,6%; 1,3% de todos as sequências de tratamentos) e ustequinumabe (7,3%; 0,8% de todas as sequências de tratamentos) ($p=0,002$ para a diferença entre os medicamentos). Outros EAs que ocasionaram a descontinuação foram: erupção cutânea ou agravamento de sintomas de pele (12%: sete pacientes com adalimumabe, três com etanercepte e quatro com infliximabe); 5,6% foram reações consideradas como intolerância ou alergia (seis pacientes com infliximabe, um com adalimumabe) e houve um caso de síndrome semelhante ao lúpus (0,8%: adalimumabe).

As razões para terminar o tratamento com biológicos entre pacientes naive para estes agentes, especificamente, encontram-se na abaixo.

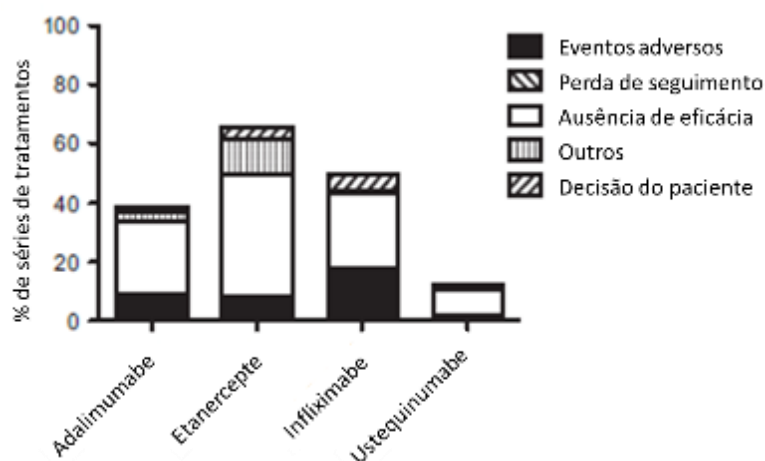


Figura 13: Razões para o término do tratamento com biológicos em pacientes naive para agentes biológicos. Adaptado de Gniadecki, 2015. (10)

A sobrevida do medicamento (medida como uma probabilidade para descontinuação do medicamento) foi significativamente maior para ustequinumabe do que para os agentes anti-TNF ($p<0,001$). Etanercepte apresentou o menor tempo de sobrevida (mediana da sobrevida de 30 meses, IC 95%: 25,1-34,9), enquanto adalimumabe e infliximabe apresentaram taxas de sobrevida comparáveis (59 meses, IC 95%: 45,6-72,4 e 44 meses, IC 95%: 33-54,9, respectivamente).

A sobrevida foi maior em homens (OR: 1,51; IC 95%: 1,31-1,74 vs. mulheres) e em pacientes que não haviam recebido qualquer agente biológico anteriormente (OR: 1,24; IC 95%: 1,05-1,46).

Com relação à segurança, EAs menores foram relativamente comuns e foram relatados em 1.022 sequências de tratamento, sendo a causa para o fim da terapia em 9,7% das séries. No total foram observados 33 EASs (15 para adalimumabe, 6 para infliximabe, 2 para ustekinumabe e 10 para etanercepte). Desses, 9 foram infecções, 9 foram diferentes tipos de neoplasmas comuns, 6 eventos cardiovasculares e 3 reações alérgicas ao tratamento. De modo geral, 22 EASs foram registrados pelos médicos como relacionados ou possivelmente relacionados ao tratamento.

BADBIR- Warren, 2015

Warren et al., 2015 (213), realizaram um estudo com o objetivo de calcular a sobrevida de medicamentos biológicos no tratamento de pacientes com psoríase em uma coorte prospectiva de farmacovigilância prospectiva (British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register – BADBIR). Foram comparadas as taxas de sobrevida dos agentes biológicos para 3.523 pacientes com psoríase em placa crônica, naives para o tratamento com agentes biológicos. Dos pacientes selecionados para a análise, 450 fizeram tratamento com ustekinumabe. A mediana, média e variação do número de terapias sistêmicas convencionais prévias foi de 2, 2,13 e 0-5, respectivamente.

Para o primeiro curso com biológicos a taxa de sobrevida global dos medicamentos foi de 77% e de 89% para ustekinumabe, 79% para adalimumabe, 70% para etanercepte e 65% para infliximabe. Para ustekinumabe, no primeiro ano de terapia, 4% dos pacientes descontinuaram por falta de efetividade e EAs, respectivamente, tabela 18.

Tabela 18: Funções de sobrevida dos biológicos avaliados estratificadas pela razão de descontinuação, após 1, 2 e 3 anos. Warren, 2015. (11)

Razões para descontinuação	Primeiro biológico (n=3.523)	Etanercepte (n=1.098)	Infliximabe (n=96)	Adalimumabe (n=1.879)	Ustequinumabe (n=450)
Todas as razões					
Ano 1	0,77 (0,76 a 0,79)	0,70 (0,67 a 0,73)	0,65 (0,54 a 0,74)	0,79 (0,77 a 0,81)	0,89 (0,86 a 0,92)
Ano 2	0,63 (0,61 a 0,65)	0,51 (0,48 a 0,54)	0,50 (0,39 a 0,60)	0,67 (0,65 a 0,70)	0,82 (0,76 a 0,86)
Ano 3	0,53 (0,51 a 0,55)	0,40 (0,37 a 0,44)	0,35 (0,24 a 0,47)	0,59 (0,56 a 0,62)	0,75 (0,68 a 0,81)
Falta de efetividade					
Ano 1	0,87 (0,86 a 0,88)	0,80 (0,77 a 0,82)	0,86 (0,76 a 0,92)	0,90 (0,88 a 0,91)	0,96 (0,93 a 0,97)
Ano 2	0,78 (0,76 a 0,79)	0,65 (0,62 a 0,68)	0,79 (0,66 a 0,87)	0,83 (0,81 a 0,85)	0,93 (0,89 a 0,95)
Ano 3	0,71 (0,69 a 0,73)	0,55 (0,52 a 0,59)	0,76 (0,63 a 0,85)	0,79 (0,76 a 0,82)	0,89 (0,82 a 0,93)
Eventos adversos					
Ano 1	0,94 (0,93 a 0,94)	0,94 (0,93 a 0,96)	0,84 (0,74 a 0,90)	0,93 (0,92 a 0,94)	0,96 (0,93 a 0,98)
Ano 2	0,90 (0,89 a 0,92)	0,91 (0,89 a 0,93)	0,74 (0,62 a 0,83)	0,90 (0,88 a 0,92)	0,93 (0,90 a 0,96)
Ano 3	0,88 (0,86 a 0,89)	0,90 (0,87 a 0,92)	0,59 (0,43 a 0,72)	0,87 (0,85 a 0,89)	0,91 (0,86 a 0,95)

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

Comparado ao adalimumabe, os pacientes tratados com etanercepte (HR: 1,63; IC 95%: 1,45 a 1,84) ou infliximabe (HR: 1,56; IC 95%: 1,16 a 2,09) foram mais propícios à descontinuação da terapia, enquanto que pacientes que receberam ustequinumabe foram mais propícios a persistir na terapia (HR 0,48; IC 95%: 0,37 a 0,62).

O estudo concluiu que o ustequinumabe apresenta a melhor sobrevida em relação aos agentes comparados, no primeiro curso de terapia biológica.

Kim, 2015

Kim et al., 2015 (214), conduziram um estudo multicêntrico retrospectivo com o objetivo de estimar e comparar a incidência dos EAs que levaram à descontinuação da terapia com biológicos (etanercepte, infliximabe, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da psoríase.

Para 545 tratamentos administrados em 398 pacientes (n=134 adalimumabe, n=60 infliximabe, n=175 etanercepte e n=176 ustequinumabe), 22 (4,04%) EAs foram associados com a descontinuação

do tratamento, com uma taxa de 1,97/100 pacientes-ano (IC 95%: 1,32 a 2,94), sendo 1,13/100 pacientes-ano etanercepte, 4,96/100 pacientes-ano para infliximabe, 2,38/100 pacientes-ano para adalimumabe e 1,38/100 pacientes-ano para ustequinumabe. Os EAs mais comuns foram reações no local de infusão (0,55%, 0,92%, 0%, e 0% para etanercepte, infliximabe, adalimumabe e ustequinumabe, respectivamente), infecções (0%, 0,18%, 0,55% e 0,18%) e malignidades (0,18%, 0,18%, 0% e 0,37%).

O estudo concluiu que a terapia com biológicos para o tratamento da psoríase é segura e que os EAs encontrados no mundo real parecem ser os mesmos e não mais que os encontrados nos pacientes de ensaios clínicos.

Van den Reek 2014

Em estudo prospectivo de mundo real, conduzido por van den Reek et al., 2014 (215), foi descrita a sobrevida do medicamento em um ano de tratamento com adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe, na prática clínica da psoríase.

Ao todo, foram incluídos 249 episódios de tratamento (101 adalimumabe, 82 etanercepte e 66 ustequinumabe). As taxas de sobrevida do fármaco para ustequinumabe, adalimumabe e etanercepte foram de 85%, 74% e 68%, respectivamente. O ustequinumabe demonstrou uma melhor confounder-corrected sobrevida na comparação versus etanercepte (HR: 3,8; $p=0,02$) e uma tendência a melhor sobrevida versus adalimumabe (HR: 2,3; $p=0,1$).

O estudo concluiu que o ustequinumabe demonstrou uma melhor sobrevida do medicamento quando comparado ao etanercepte e uma tendência a melhor sobrevida global em relação ao adalimumabe.

ECLIPSE

O objetivo do estudo ECLIPSE (216) foi comparar a eficácia e segurança de guselcumabe e secuquinumabe durante 1 ano de tratamento de pacientes com psoríase em placa moderada a grave.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de pacientes atingindo PASI 90 na semana 48, e guselcumabe demonstrou eficácia superior, com 84,5% dos pacientes atingindo este resultado vs. 70% com secuquinumabe. Além disso, a curva de resposta PASI 90 dos pacientes tratados com guselcumabe atingiu um plateau na semana 24 que se estende até a semana 48. Os eventos adversos

observados foram consistentes com o perfil de segurança já estabelecido das drogas em estudos anteriores.

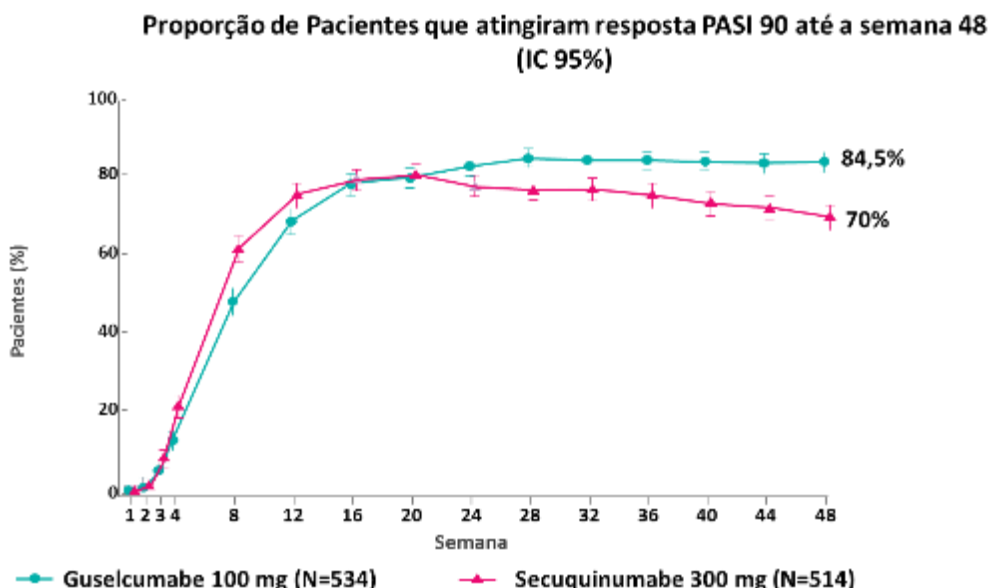


Figura 14: Proporção de pacientes que atingiram resposta PASI 90 no estudo ECLIPSE.

2.5. Horizonte Tecnológico

A revisão da literatura apresentada na seção “2.3. *Imunobiológicos para Psoríase moderada a grave: Evidências científicas de eficácia e segurança – Revisão Sistemática*” encontrou uma revisão sistemática que menciona os estudos UltIMMa-1 e 2, porém a mesma foi excluída por não possuir em seu descritivo uma metanálise. Esses estudos avaliaram o imunobiológico risanquizumabe, o qual não foi compreendido em nenhuma das metanálises incluídas nessa revisão sistemática por não possuir estudos publicados no momento em que tais metanálises foram realizadas. O risanquizumabe possui estudos de fase III concluídos que investigaram sua eficácia e segurança em pacientes com psoríase moderada a grave, já possui registro no Japão e foi aprovado pela agência regulatória americana, FDA (*Food and Drug Administration*) em 23 de abril de 2019, além de já possuir o parecer positivo do *European Medicine’s Agency Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), sendo esperada a aprovação regulatória até o final de maio.

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a interleucina 23, uma citocina reguladora seletiva chave de outras múltiplas citocinas efetivas (incluindo IL-17, IL-22, TNF e

IFN γ) que impulsionam o desenvolvimento e a cronicidade da doença psoriásica. O risanquizumabe liga-se com alta afinidade e especificidade a um epítipo da IL-23, nomeadamente a subunidade p19, para bloquear a atividade biológica e efeitos sequenciais dessa citocina.

Os estudos UltIMMa-1 e 2 são dois ensaios clínicos de fase III com duração de 52 semanas, com controle por placebo e comparador ativo, duplo-cego, *double-dummy*, randomizados, que examinaram a eficácia e segurança do risanquizumabe em relação a placebo e a ustequinumabe em indivíduos com psoríase moderada a grave (177). Esses estudos demonstraram que os efeitos do risanquizumabe vão ao encontro dos benefícios descritos acima para medicamentos imunobiológicos, quando comparados a placebo ou agentes sistêmicos convencionais.

A proporção de 75,3% (UltIMMa-1) e 74,8% (UltIMMa-2) dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiu resposta PASI 90 na semana 16 ($p < 0,001$), em comparação com 4,9% e 2,0% dos pacientes tratados com placebo, respectivamente. Para PASI 75, a proporção de pacientes atingindo a resposta na semana 12 chegou a 88,8% comparado a 8,2% no grupo placebo, no estudo UltIMMa-2.

Na semana 52 do ensaio UltIMMa-1, 81,9% atingiram PASI 90 em comparação com 44,0% dos doentes tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$). Dos pacientes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para o risanquizumabe, 78,4% atingiram resposta PASI90 em comparação com os anteriores 4,9% dos pacientes tratados com placebo. No UltIMMa-2, 80,6% dos doentes tratados com risanquizumabe atingiram resposta PASI 90 em comparação com 50,5% dos tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$; NRI) (177).

Para PASI 100 na semana 52, 56,3% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram a resposta, em comparação com 21,0% dos pacientes tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$), no estudo UltIMMa-1. Dos pacientes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para risanquizumabe, 54,6% atingiram PASI 100. Para o estudo UltIMMa-2, essas proporções foram de 59,5%, 30,3% ($p < 0,0001$; NRI) e 67,0%, respectivamente (177).

Os dados de qualidade de vida também corroboram com os efeitos descritos para imunobiológicos nas meta-análises supracitadas. Na semana 16 do estudo UltIMMa-1, 65,8% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram um DLQI de 0/1 comparado a 43,0% dos pacientes tratados com ustequinumabe ($p < 0,0001$) e 7,8% dos tratados com placebo, usando análises de NRI (*Non-responder imputation*) ($p < 0,0001$). No UltIMMa-2, as proporções foram de 66,7%, 46,5% ($p < 0,0004$) e 4,1% ($p < 0,0001$), respectivamente (177).

Os pacientes tratados com risanquizumabe apresentaram taxas semelhantes de eventos adversos emergentes com o tratamento (TEAEs) aos tratados com ustequinumabe e placebo no estudo UltIMMa-1 parte A (49,7%; 50,0% e 51,0%, respectivamente) e parte B (61,3%; 66,7% e 67,0 %,

respectivamente); risanquizumabe demonstrou a menor taxa de eventos adversos graves. Da mesma forma, no estudo UltIMMa-2, as taxas de TEAEs foram de 45,6%; 53,5 % e 45,9%, (parte A) e 55,7%, 74,5% e 64,9%, (parte B), respectivamente (177).

Além disso, nos estudos clínicos de fase 3 de risanquizumabe em psoríase, dos 72 pacientes com tuberculose (TB) latente que foram tratados concomitantemente com a droga e receberam tratamento da tuberculose latente durante o estudo, nenhum desenvolveu TB ativa durante um seguimento médio de 61 semanas em uso de risanquizumabe. Dos 31 pacientes do estudo IMMhance (ver OUTRAS EVIDÊNCIAS) com TB latente que não receberam tratamento de TB latente durante o estudo, nenhum desenvolveu TB ativa durante o seguimento médio de 55 semanas em uso de risanquizumabe. **(178)**

Os estudos fornecem resultados promissores para pacientes com psoríase moderada a grave, demonstrando o potencial de risanquizumabe em melhorar lesões psoriásicas e em alcançar a remissão das lesões de pele com reposta sustentada por pelo menos 52 semanas. O perfil de segurança de risanquizumabe foi comparável ao placebo e aos demais biológicos estudados. Assim, é altamente recomendado que esse medicamento seja considerado no processo de revisão do Rol para o qual esse dossiê está sendo preparado.

2.6. Discussão e Conclusões

Os dados apresentados demonstram que há consistente evidência científica demonstrando que a terapia com imunobiológicos é eficaz no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que esta eficácia é sustentada por um período de pelo menos 40 a 64 semanas nos estudos clínicos randomizados (51, 52, 84, 85).

Na Revisão Sistemática foram incluídas 4 publicações (metanálises e revisões sistemáticas), buscando de maneira abrangente consolidar as melhores informações disponíveis a cerca de biológicos no tratamento da psoríase. Na primeira metanálise descrita, foram mais de 109 estudos analisados na íntegra, dos quais 79 foram incluídos na metanálise – com comparações versus terapias sistêmicas, biológicos e placebo – avaliando eficácia e segurança dos biológicos. Na segunda revisão sistemática, com o objetivo de avaliar a resposta terapêutica (PASI), em 40 e 64 semanas, foram 17 estudos clínicos randomizados. Com o objetivo de avaliar segurança, outras duas revisões sistemáticas foram descritas, a primeira avaliou a segurança em relação a riscos cardiovasculares, a partir da análise de 38 estudos clínicos randomizados e 18.024 participantes; já a segunda revisão sistemática sobre segurança, avaliou o risco de infecções sérias a partir de 30 estudos clínicos

randomizados e 13.359 participantes e 1 estudo de coorte com 4.993 participantes. Além disso, foram descritos, estudos clínicos randomizados, duplo-cego, de fase III, das tecnologias que não foram contempladas nas revisões sistemáticas.

Novamente, os resultados demonstraram, de maneira consistente, que as terapias biológicas são superiores em termos de eficácia em PASI 75, PASI 90 e PASI 100 e qualidade de vida em comparação com as terapias sistêmicas.

A eficácia avaliada através das respostas PASI 75 e PASI 90 demonstra forte correlação com melhora clinicamente relevante nos índices de qualidade de vida, sendo que a obtenção de regressão total ou quase total das lesões (resposta PASI 90 a 100) se associa a uma percepção ainda melhor do paciente quanto à sua qualidade de vida (12, 86).

Essa observação é corroborada quando avaliamos o efeito da terapia imunobiológica sobre a avaliação dos desfechos reportados pelos pacientes: as altas taxas de resposta PASI 75 observadas nos estudos clínicos randomizados entre os pacientes tratados com imunobiológicos (44,4% com etanercepte; 72,3% com adalimumabe; 69,5% com ustekinumabe; 68,1% com secukinumabe; 84,3% com ixekizumabe; 84,5% com guselcumabe (52); 88,8% com risankizumabe (177)), comparadas a taxas de resposta PASI 75 de cerca de 4,3% entre os pacientes tratados com terapia suporte (81), traduz-se em melhora significativa na avaliação da qualidade de vida, sendo o DLQI o instrumento mais utilizado nestes estudos (52, 87). Ainda, a segurança dos agentes imunobiológicos nos estudos clínicos randomizados está bem estabelecida (50, 52, 53).

A eficácia e segurança dos agentes imunobiológicos demonstrada nos estudos clínicos randomizados é também suportada por dados de mundo real. Estudos avaliando a sobrevida do tratamento são especialmente relevantes neste sentido, já que refletem o balanço entre a eficácia, a segurança e a satisfação do paciente com as terapias em curso (88).

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 quatro diferentes imunobiológicos: etanercepte, adalimumabe, infliximabe e ustekinumabe. Nesta análise, a sobrevida em 4 anos, considerando todos os imunobiológicos, foi de 41%. (89) – tabela 19.

Tabela 19: Sobrevida de quatro agentes imunobiológicos conforme revisão sistemática da literatura com estudos de mundo real (89)

Intervenção (número de pacientes)	Sobrevida em um ano	Sobrevida em quatro anos
Imunobiológicos como um todo (n= 32.631)	66%	41%
Ustequinumabe (n= 4.606)	82%	56%
Adalimumabe (n= 12.109)	69%	47%
Etanercepte (n= 13.303)	66%	41%
Infliximabe (n= 2.613)	61%	42%

Outra comparação relevante a ser feita, no que diz respeito à sobrevida do tratamento, é entre os medicamentos imunobiológicos e os tratamentos sistêmicos convencionais. Um estudo retrospectivo avaliou 159 pacientes tratados em um centro dermatológico nos Estados Unidos entre os anos de 2008 e 2012, e analisou a duração e taxas de falha relacionadas ao tratamento com imunobiológicos (incluindo infliximabe, etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe) ou com terapias sistêmicas convencionais (metotrexato, ciclosporina, acitretina ou fototerapia). Este estudo mostrou que o uso de imunobiológicos está relacionado a taxas de falha significativamente menores e sobrevida do tratamento significativamente maiores em comparação com o uso de terapias sistêmicas convencionais (33) – tabela 20.

Tabela 20: Taxas de falha e sobrevida dos tratamentos com imunobiológicos e com terapias sistêmicas convencionais (33)

Intervenção	Taxa de falha*	Tempo médio para a falha*
Imunobiológicos	48%	242 dias
Terapia sistêmica convencional	75% (p<0,0001)	143 dias (p<0,0001)

*Falha foi definida como o término do tratamento por qualquer razão antes do final do período de quatro anos de avaliação

Estes dados ressaltam o valor da incorporação das terapias com medicamentos imunobiológicos no tratamento da psoríase moderada a grave, uma doença crônica e que traz impacto negativo relevante na vida dos pacientes.

Há consistente evidência de que pacientes com psoríase moderada a grave demandam um menor consumo de vários recursos relacionados à saúde após o início do tratamento com imunobiológicos, em comparação com o período anterior a este tratamento, enquanto recebiam terapias convencionais, como redução na necessidade de admissões hospitalares e redução nos

custos com outras terapias como a fototerapia (90-93). Ainda, o tratamento com imunobiológicos, dada sua alta efetividade no controle da atividade da doença, tem o potencial para reduzir custos indiretos, como os relacionados à perda de produtividade e de licenças por doença (93).

Além da unânime recomendação do uso de agentes imunobiológicos no tratamento da psoríase moderada a grave feita por diretrizes clínicas nacionais e internacionais, também sob o ponto de vista das políticas nacionais de saúde, a incorporação do tratamento com agentes imunobiológicos no sistema de saúde suplementar é uma necessidade, observando-se que no próprio SUS, através de recomendação da CONITEC, estes agentes já foram incorporados (46).

Assim, há elementos suficientes que indicam a necessidade de incorporação do tratamento com imunobiológicos para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, e que falharam ao uso de terapias convencionais, no sistema de saúde suplementar do Brasil através de sua inclusão no rol da ANS.

Bloco VII – Dados Econômicos

2.7. Revisão da literatura

A literatura foi revisada com o objetivo de analisar as avaliações econômicas que já tenham sido realizadas e publicadas relativamente aos imunobiológicos de infliximabe, adalimumabe, secuquimumabe e ixequizumabe no tratamento de pacientes com psoríase moderada a severa. As bases de publicações pesquisadas foram, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), da Universidade de York), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e ISPOR *Scientific Presentations Database*.

2.7.1. Estudos econômicos publicados

Na literatura foram encontrados diversos estudos econômicos publicados sobre o uso de imunobiológicos em psoríase moderada a grave e duas revisões sistemáticas (94, 95), envolvendo quatro publicações que realizaram algum tipo de avaliação econômica para infliximabe, adalimumabe, secuquimumabe ou ixequizumabe no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave. A metodologia dessas avaliações econômicas estão descritas abaixo e servem como base para metodologia do estudo de custo-efetividade desenhado para este pleito na Perspectiva de Saúde Suplementar. Vale ressaltar que, sabendo-se que os custos com medicamentos, procedimentos, custos diretos ou indiretos apresentam grande variedade, seja por uma perspectiva diferente ou moeda/sistema, os dados de custos finais passam a ser irrelevantes e, portanto, não foram descritos.

Tabela 21: Análises econômicas completas e parciais na literatura - imunobiológicos para psoríase moderada a severa – características

Autor e país (perspectiva)	Análise	Comparador e indicação	Tipo de modelo	Tempo horizonte	Tipo de custos (ano)	Parâmetros de eficácia/segurança
Armstrong et al. 2018 (96) EUA	CEA	Adalimumabe ou secuquinumabe ou ustequinumabee ou etanercepte ou infliximabe <i>versus</i> Terapia suporte	Modelo de decisão	16 semanas 52 semanas	Diretos	PASI-75 e PASI-90 Realiza meta-análise de rede Bayesiana
Suzuki et al., 2018 Perspectiva: Saúde Suplementar no Brasil	CEA	Secuquinumabe vs. adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe	Árvore de decisão	16 semanas; 52 semanas; e resposta sustentada entre 16 e 52 semanas	Apenas terapia biológica	PASI ≥90, baseada em estudo de comparação indireta com meta-análise em rede
Suzuki et al., 2018; Perspectiva: SUS	CEA	Secuquinumabe vs. adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe	Árvore de decisão	16 semanas; 52 semanas; e resposta sustentada entre 16 e 52 semanas	Diretos	PASI ≥90, baseada em estudo de comparação indireta com meta-análise em rede
Riveros et al. (97) Brasil, SUS	CEA	Adlimumabe, etanercepte, infliximabe ou ustequinumabee	Markov	3 anos	Diretos	PASI-75
Kuesters et al. Alemanha (98)	CEA	Todos tratamentos sistêmicos	Markov	2 anos	Diretos e indiretos	PASI-75
Cummins et al., 2012 (99) UK	CEA	Golimumabe <i>versus</i> adalimumabe <i>versus</i> etanercepte <i>versus</i> cuidado paliativo	Árvore de decisão	40 anos	Custos diretos (2009)	-

Sizto et al., 2009 (100) UK	CEA	Cuidado suporte <i>versus</i> methotrexate <i>versus</i> ciclosporin <i>versus</i> efalizumabe <i>versus</i> etanercepte <i>versus</i> infliximabe <i>versus</i> adalimumabe	NR	NR	Custos diretos	Perspectiva pública (NHS), Custos derivados do <i>British National Formulary</i>
Knight et al., 2011 (101) Sweden	CEA	Cuidado de suporte <i>versus</i> etanercepte <i>versus</i> adalimumabe *	Markov	10 anos	Custos diretos e indiretos (NR)	Immunex/Amgen 20021639 study, Wyeth318 study Perspectiva não reportada

Nota: CEA – análise de custo-efetividade

2.7.2. Recomendação de Biológicos para Psoríase Moderada a Grave de outras Agências de ATS (Avaliação de Tecnologia em Saúde)

CONITEC

A CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias) é o órgão responsável pela **incorporação, exclusão ou a alteração** de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica no Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS).

A CONITEC avaliou, em maio de 2018, a incorporação dos imunobiológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustekinumabe e secukinumabe para Psoríase Moderada a Grave pós falha da terapia padrão (terapias sistêmicas) e publicou sua decisão final em 30 de outubro de 2018.

De acordo com o relatório final da CONITEC, **“as revisões sistemáticas e metanálises mostraram que etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustekinumabe e secukinumabe são medicamentos seguros para uso em psoríase moderada a grave atingindo pelo menos 75% de redução do escore PASI, chamado de PASI 75, (um dos principais instrumentos de avaliação do curso clínico da psoríase, considerando sua extensão e severidade), em até 16 semanas de tratamento, na maioria dos casos”**.

A CONITEC decidiu por unanimidade incorporar o tratamento biológico para Psoríase Moderada a Grave no SUS. (46)

NICE

A agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomenda o uso dos seguintes imunobiológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustekinumabe e secuquinumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave.

O comitê recomenda o uso de adalimumabe, etanercepte, ustekinumabe e secuquinumabe como opções para o tratamento de psoríase quando a doença é considerada grave, definida por avaliação do PASI igual ou superior a 10 e no DLQI superior a 10. Além disso, o uso dos imunobiológicos é utilizado em pacientes em que a psoríase não respondeu a terapias sistêmicas padrão, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (Psoraleno associado à fototerapia com ultravioleta A) (105-108).

Já o infliximabe também é recomendado para tratamento de psoríase muito grave, mas onde avaliação no PASI é igual ou superior a 20 e no DLQI é superior a 18 e ainda em pacientes em que a psoríase não respondeu a terapias sistêmicas padrão, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (109).

CADTH

No Canadá, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), avaliou o uso de imunobiológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave.

Adalimumabe e ustekinumabe são indicados para pacientes com psoríase grave e debilitante, com envolvimento da área de superfície corporal maior que 10% e/ou envolvimento significativo da face, mãos, pés ou região genital. Também para pacientes com falta de resposta, contraindicações ou intolerância ao metotrexato, ciclosporina ou fototerapia (111, 112)

O imunobiológico secuquinumabe é listado para o tratamento de psoríase moderada a grave em pacientes adultos candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, porém, o tratamento deve ser descontinuado se a resposta do PASI 75 não for demonstrada após 12 semanas. Além disso, os custos do plano de tratamento do secuquinumabe não devem exceder o custo do plano de medicamentos do biológico menos dispendioso (110).

.Por fim, não há recomendação disponível na CADTH do infliximabe e do etanercepte para a indicação de psoríase moderada a grave.

PBAC

A Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), na Austrália recomendou a listagem dos imunobiológicos etanercepte, infliximabe e ustekinumabe para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave (113-115). O adalimumabe é listado para a mesma indicação quando o quadro é definido pelo PASI menor ou igual a 15, ou por DLQI maior que 10, e que não conseguiram obter uma resposta adequada em pelo menos duas terapias não-biológicas (115). Já o secukinumabe é listado em casos em que não há resposta à terapia com DMARDs (fármaco anti-reumático modificador da doença) e atendem à determinados critérios de minimização de custo (116).

Agência	Imunobiológicos para Psoríase Moderada a Grave	Ano de publicação e Critérios para biológicos	
CONITEC	Recomendado	2018	<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	Recomendado	2008	<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	Recomendado	2008	<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)	Recomendado	Última atualização 2017	<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>
-------------------	-------------	-------------------------	---

2.8. Avaliação Econômica de Imunobiológicos para Psoríase Moderada a Grave na Perspectiva da Saúde Suplementar

2.8.1. Objetivo

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos dos imunobiológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe, ustequinumabe, guselcumabe, ixequizumabe) para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de psoríase moderada a grave, quando comparado à **Terapia Suporte**.

Foi considerado Terapia Suporte 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. No caso dos medicamentos orais sistêmicos, o custo à Saúde Suplementar é indireto, sendo adquirido diretamente pelos beneficiários. Dessa forma, de maneira conservadora, adotamos como custo do comparador na Terapia Suporte, apenas os custos diretos relacionados à fototerapia.

2.8.2. 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.

2.8.3. 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).

2.8.4. Perspectiva da análise

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

2.8.5. Intervenção e Comparador

Foram definidos **dois braços comparáveis para o modelo econômico**: o primeiro em que foram agrupados todos os imunobiológicos pleiteados neste documento e, a partir da média da taxa de eficácia desses medicamentos. Entendendo-se que o modelo econômico tem relevância especial para traduzir os efeitos e ganhos de eficácia e custos atribuídos ao setor, concluiu-se que a fototerapia seria o comparador ideal para essa análise.

2.8.6. Horizonte temporal

Para avaliação de Custo por Respondedor foi utilizado o horizonte temporal dos ensaios clínicos, a fim de ter o melhor parâmetro de eficácia disponível (96, 103, 104, 126, 127).

2.8.7. Taxa de desconto

Não foi considerada taxa de desconto nessa análise (124).

2.8.8. Tipo de análise econômica

Com base nos resultados da revisão sistemática da literatura com relação a eficácia e segurança, foi selecionada a análise econômica que permitiu refletir a comparação dos resultados em saúde e da diferença de custo do uso de imunobiológicos em comparação com terapia suporte, denominada “Custo por Respondedor”. Os estudos clínicos e metanálises publicadas mostram que é possível afirmar um benefício clínico do uso de imunobiológicos em comparação com Terapia Suporte (96, 103, 104, 126, 127).

Desta forma, foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade, onde se busca mostrar o custo adicional necessário para obter um respondedor adicional, com base no PASI. (96) Este também é o desfecho utilizado em outras análises econômicas publicadas, inclusive pela CONITEC. (96, 97, 104)

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

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

2.8.9. Estrutura do modelo

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software a Microsoft Excel®. O tipo de modelagem considera coortes, pois não é necessária a simulação da interação entre covariáveis ou o impacto de fatores de risco individuais sob os desfechos. Por esse motivo, um modelo estático foi preferido em relação ao dinâmico (128).

Assim, o curso da doença foi simulado utilizando um modelo analítico de decisão. Este tipo de modelo já foi utilizado em outras análises econômicas publicadas (44, 96).

2.8.10. Mensuração de parâmetros

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

2.8.11. Mortalidade

Não foi considerada a mortalidade ao longo do modelo.

2.8.12. Parâmetros de eficácia

Diversas meta-análises avaliaram os imunobiológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave, em particular comparado a terapia suporte ou placebo. Estes estudos realizaram revisões sistemáticas da literatura para estudos clínicos randomizados e metanálises de forma a obter resultados de comparação (96, 103, 126, 127).

Foi selecionada como fonte das informações do modelo econômico, a metanálise de De Carvalho *et al.* 2017 (127), que considera, todos os imunobiológicos aplicáveis a esta análise, exceto guselcumabe, além de avaliar os desfechos em PASI 75, PASI 90 e PASI 100. Esta metanálise foi a mesma utilizada pela CONITEC em sua avaliação econômica para definição de incorporação dos imunobiológicos para Psoríase.(46)

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.

A tabela 22, 23 e 24 apresentam a diferença de risco e NNT para cada imunobiológico em PASI-75.

Tabela 22: Eficácia - PASI 75 – NNT e Diferença de Risco

Terapia	Período do desfecho primário (semanas)	PASI-75			
		NNT	Diferença de risco	95% CI - inferior	95% CI - superior
Adalimumabe	16	1,61	0,62	0,58	0,67
Etanercepte	12	3,23	0,31	0,27	0,35
Infliximabe	10	1,32	0,76	0,73	0,79
Secuquinumabe	12	1,32	0,76	0,71	0,81
Ustequinumabe	12	1,56	0,64	0,6	0,69
Guselcumabe	16	1,17	0,86	0,81	0,90
Ixequizumabe	12	1,19	0,84	0,81	0,88

NNT – número necessário para tratar

Tabela 23: Eficácia – PASI 90 – NNT e Diferença de Risco

Terapia	PASI-90			
	NNT	Diferença de risco	95% CI - inferior	95% CI - superior
Adalimumabe	2,33	0,43	0,39	0,46
Etanercepte	10,00	0,1	0,07	0,13
Infliximabe	1,89	0,53	0,46	0,6
Secuquinumabe	1,89	0,53	0,46	0,6
Ustequinumabe	2,22	0,45	0,35	0,55
Guselcumabe	1,42	0,70	0,65	0,76
Ixequizumabe	1,45	0,69	0,65	0,72

NNT – número necessário a tratar

Tabela 24: Eficácia – PASI 100 – NNT e Diferença de Risco

Terapia	PASI-100			
	NNT	Diferença de risco	95% CI - inferior	95% CI - superior
Adalimumabe	5,56	0,18	0,12	0,24
Etanercepte	16,67	0,06	0,01	0,1
Infliximabe	-	-	-	-
Secuquinumabe	3,57	0,28	0,22	0,34
Ustequinumabe	6,25	0,16	0,1	0,21
Guselcumabe	2,72	0,37	0,31	0,42
Ixequizumabe	2,70	0,37	0,35	0,4

NNT – número necessário a tratar

Para o cálculo de guselcumabe (PASI 75, 90 e 100) foram utilizados os dados do estudo pivotal VOYAGE 1, estudo fase III, duplo cego que avalia a segurança e eficácia de guselcumabe em comparação a placebo e adalimumabe. A diferença de risco foi calculada baseado nos dados do estudo em 16 semanas (84).

O valor de NNT para Fototerapia foi de 3,4 em 12 semanas de tratamento baseado no PASI 75 (131).

2.8.13. Uso de recursos – custo do tratamento

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com imunobiológicos comparado com terapia suporte, foram incluídos custos diretos. Esses compreenderam o uso de recursos farmacológicos e médicos relacionados ao tratamento. Os custos diretos foram calculados para o tratamento. Em seguida, descreve-se a estimativa de recursos farmacológicos utilizados durante o tratamento. Como tal, os recursos considerados foram:

- Medicamentos;
- Procedimentos;
- Materiais;
- Atos médicos;
- Taxas aplicáveis.

Um especialista médico ativo em clínica no sistema de saúde suplementar estimou os recursos utilizados para o tratamento, procedimentos e exames aplicáveis. O custo de cada recurso foi determinado a partir de preços lista publicados. Quando não disponíveis, foi realizado *micro-costing* e o especialista e uma enfermeira especialista estimaram os recursos materiais utilizados.

Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos à infusão, punção e taxas de atendimento médico para administração das drogas. Os materiais para infusão e punção foram estimados a partir das recomendações nas bulas.

A fonte utilizada para materiais é SIMPRO 2018, consultada em outubro 2018, para os materiais e códigos dos procedimentos é CBHPM 2016, portes de 2016. Preços de medicamentos foram obtidos a partir da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com ICMS 18%, consulta em dezembro de 2018. Onde várias apresentações estavam disponíveis, foi calculada a média do custo por unidade.

Custos de tratamento para cada imunobiológico e comparador, terapia padrão, estão resumidos nas tabelas 25 e 26.

Tabela 25: Custo do tratamento até resposta – Imunobiológicos

Imunobiológico	Via de Administração	Semanas até Resposta	Custos relacionados a administração (até resposta)	Custo do tratamento até resposta (12 a 16sem)
Adalimumabe	Subcutânea	16	-	R\$38.419,50
Etanercepte	Subcutânea	12	-	R\$21.447,50
Infliximabe	Endovenosa	14	R\$ 5.158,94	R\$50.925,28
Secuquinumabe	Subcutânea	12	-	R\$38.689,85
Ustequinumabe	Subcutânea	28	-	R\$24.117,60
Guselcumabe	Subcutânea	16	-	R\$32.252,64
Ixequizumabe	Subcutânea	20	-	R\$45.476,55
Custo Médio com Biológicos				R\$35.904,13

*Custos relacionados a administração compreendem medicamentos de suporte, matérias para acesso venoso periférico e taxa de terapia imunobiológica.

Tabela 26: Custo do tratamento até resposta – Terapia Suporte

Componente	N. Semanas	Sessões no Período	Custo do tratamento até a Resposta
Sessão de fototerapia – 12 Semanas	12 sem	36	R\$ 4.550,40
Sessão de fototerapia – 16 Semanas	16 sem	48	R\$ 6.067,20

*Foram consideradas 3 sessões por semana, conforme preconizado no Consenso Brasileiro de Dermatologia para Psoríase Moderada a Grave

2.8.14. 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

$$\text{Custo por Respondedor} = \text{Custo do imunobiológico até a resposta} \times \text{NNT} \quad (129)$$

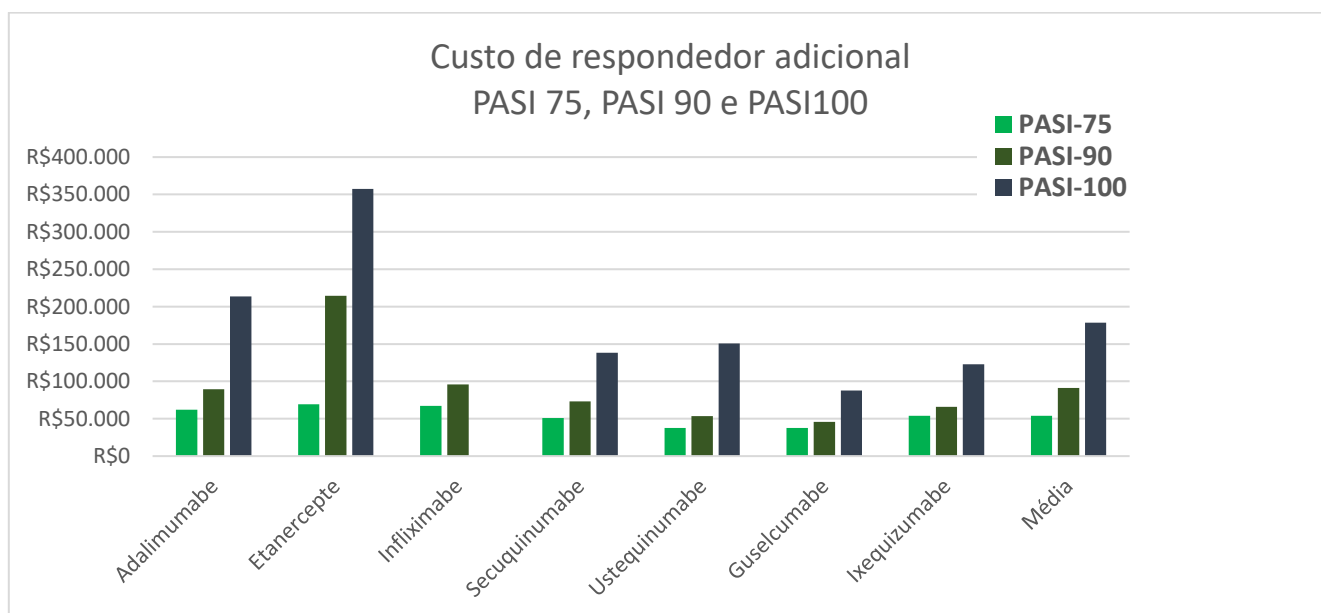
A tabela 27 mostra o NNT e o custo por respondedor calculado até a Resposta Clínica para imunobiológicos e Terapia Suporte.

Tabela 27: Custo de Respondedor PASI 75, 90 e 100 Imunobiológicos e Terapia Suporte

Terapia	Análise	PASI-75	PASI-90	PASI-100
Imunobiológicos	NNT médio	1,6	2,8	5,8
	Custo Por Respondedor	R\$54.087	R\$91.175	R\$178.390
Terapia Suporte (Fototerapia)	NNT	3,4	n/d	n/d
	Custo Por Respondedor	R\$ 15.471	n/d	n/d

*Custo por Respondedor equivalente a 16 semanas de terapia

Figura 15: Custo de respondedor adicional considerando PASI 75, PASI 90 e PASI 100 até a resposta



2.8.15. Robustez do modelo

2.8.15.1 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%.

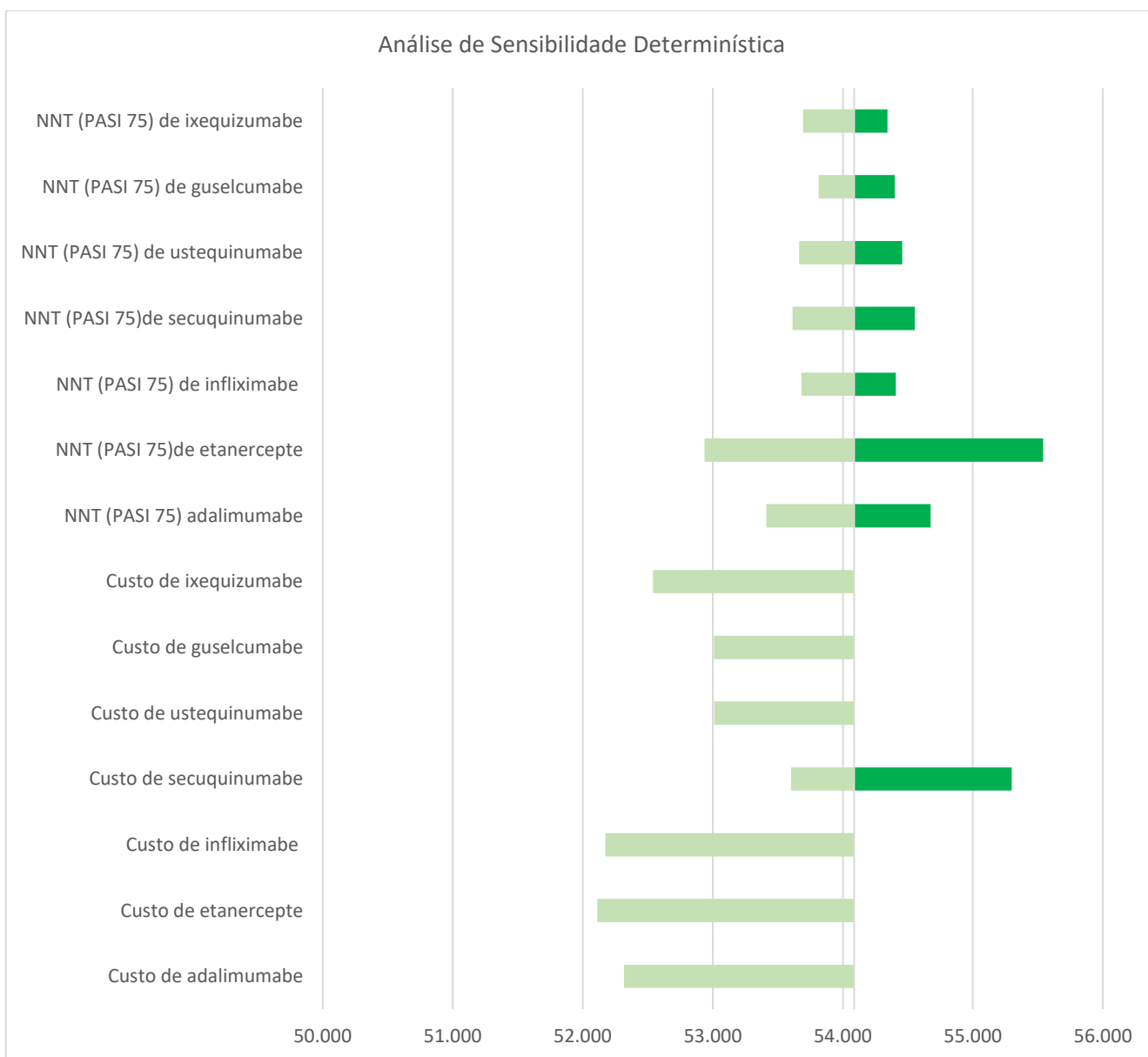
Os parâmetros de custo com os medicamentos variaram apenas para baixo, numa taxa de desconto de 20%, mas não variaram para cima, uma vez que os valores reportados já são o Preço Lista – preço máximo permitido para comercialização pela CMED.

Tabela 28: Análise de sensibilidade determinística – parâmetros

PARÂMETRO	MÍNIMO	MÁXIMO
Custo de adalimumabe	R\$ 30.735,60	R\$ 38.419,50
Custo de etanercepte	R\$ 17.158,00	R\$ 21.447,50
Custo de infliximabe	R\$ 40.740,22	R\$ 50.925,28
Custo de secuquimumabe	R\$ 36.110,52	R\$ 45.138,16
Custo de ustequimumabe	R\$ 19.294,08	R\$ 24.117,60
Custo de guselcumabe	R\$ 25.802,11	R\$ 32.252,64
Custo de ixequizumabe	R\$ 36.381,24	R\$ 45.476,55
NNT (PASI 75) adalimumabe	1,72	1,49
NNT (PASI 75) de etanercepte	3,70	2,85
NNT (PASI 75) de infliximabe	1,36	1,26
NNT (PASI 75) de secuquimumabe	1,40	1,23
NNT (PASI 75) de ustequimumabe	1,67	1,44
NNT (PASI 75) de guselcumabe	1,24	1,11
NNT (PASI 75) de ixequizumabe	1,23	1,13

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

Figura 16: Análise de sensibilidade determinística



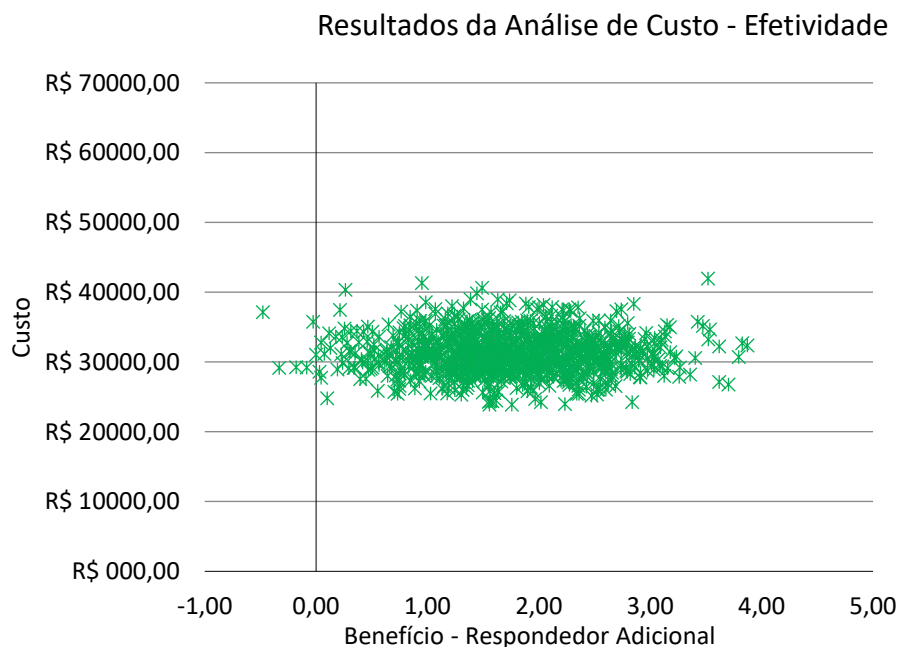
2.8.15.2 Análise de sensibilidade probabilística

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade dos imunobiológicos serem custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro do modelo mais sensíveis foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se 1 mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calculou-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade. A incerteza dos pontos determinísticos de eficácia e utilidade é modelada utilizando distribuições beta a partir de intervalos de confiança de 95%. A incerteza dos parâmetros é definida através de distribuições gama.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada considerando os resultados de custos e benefícios até a resposta do tratamento (12-16 semanas).

2.8.15.3 Resultados da análise

Figura 17: Resultados da Análise de Custo - Efetividade



2.9. Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o objetivo de simular o impacto financeiro da incorporação dos imunobiológicos como opção para o tratamento de psoríase moderada a grave no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde.

2.9.1. População Elegível

Cenário Base

Nesse cenário, 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.

O cálculo para definição da população elegível no Cenário Base encontra-se abaixo na tabela 29.

Tabela 29: Definição da população elegível – Cenário base

Parâmetros	Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
N. Beneficiários ANS - acima de 18 anos	ANS 2018 + Projeção IBGE	37.910.550	38.406.844	38.886.005	39.347.432	39.790.638
População com Psoríase (15)	1,3%	496.628	503.130	509.407	515.451	521.257
População Total com Psoríase Moderada a Grave (46)	20,0%	99.326	100.626	101.881	103.090	104.251
População com Falha à Fototerapia (217)	27,0%	26.818	27.169	27.508	27.834	28.148
População com Falha à Sistêmicas (MTX, Acitretina, Ciclosporina) (218)	24,8%	6.651	6.738	6.822	6.903	6.981
População Total Elegível a Biológicos (Falha à Terapia Padrão)		6.651	6.738	6.822	6.903	6.981

Cenário Alternativo

Nesse segundo cenário, a população elegível foi definida por meio de uma abordagem de **Dados de Vida Real**, a partir de informações da base de dados do **D-TISS**.

O D-TISS é um painel disponibilizado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para consultar dados recebidos através do TISS, a partir do qual é possível visualizar procedimentos ambulatoriais e em ambiente hospitalar. De acordo com a ANS, os dados disponibilizados no D-TISS correspondem a 64,5% das despesas assistenciais do setor informados no DIOPS (Documento de Informações Periódicas das Operadoras de Planos de Assistência à Saúde). Os dados disponíveis compreendem o período de julho de 2015 a dezembro de 2016.

Sabendo-se que a Fototerapia é o único procedimento contemplado no ROL da ANS para Psoríase (reportada no D-TISS), utilizamos a população descrita nessa base de dados para estimar a população elegível a biológicos. A tabela 30 apresenta os dados extraídos do D-TISS.

Tabela 30: D-TISS – N. Beneficiários com Fototerapia: População ANS – D-TISS 2016

	N. Sessões*	N. Beneficiários Únicos*
N. Total Reportado	60.097	2.457
N. Reportado com código do beneficiário	46.435	2.457
N. Reportado sem código do beneficiário	13.662	não informado

*Procedimento: Fototerapia com UVA (PUVA) (por sessão)

Conforme exposto, os dados do D-TISS correspondem a 64,5% do total das despesas assistenciais das operadoras de saúde informadas no DIOPS. Dessa forma considerou-se necessário aplicar essa taxa de 64,5% sobre os números apresentados no D-TISS, a fim de refletir em 100% a realidade assistencial. Adicionalmente, como parte das sessões de fototerapia não teve beneficiários reportado, esse valor foi calculado. A tabela 31 apresenta os cálculos realizados.

Tabela 31: D-TISS – N. Total de Beneficiários com Procedimento Fototerapia 2016 – D-TISS + Cálculo

	N. Sessões*	N. Beneficiários Únicos Reportado*	N. Beneficiários Únicos + Calculado	N. Total de Beneficiários Únicos Ajustado para refletir DIOPS
N. Total Reportado	60.097	2.457	3.176	4.924
N. Reportado com código do beneficiário	46.435	2.457	2.457	
N. Reportado sem código do beneficiário	13.662	não informado	719	

A tabela 31 apresenta, portanto, a partir dos dados do D-TISS ajustado para refletir o total das despesas assistenciais, o universo total de beneficiários que utilizou fototerapia em 2016: **4.924 beneficiários únicos**.

De acordo com o ROLANS, o procedimento Fototerapia com UVA (PUVA) (por sessão) – código TUSS 20104120 está indicado para **Psoríase e Vitiligo**.

A fototerapia é um dos procedimentos mais antigos da dermatologia e é utilizada no manejo de uma série de doenças, tais quais psoríase, eczema atópico crônico, vitiligo, mastocitose, erupção polimorfa solar e outras fotodermatoses, prurido de causa renal, prurido secundário à policitemia vera e linfomas T cutâneos. (198).

Depreende-se, portanto, que o uso da Fototerapia é amplo e, portanto, **dentre as indicações do que foi reportado no D-TISS deve constar diversas dermatoses**, dentre as quais, psoríase. Contudo, a informação de indicação de uso não é disponível no banco de dados e, **a fim de ser conservador nesse cenário alternativo, assumiu-se que todas as sessões de fototerapia realizadas foram para o tratamento de psoríase**. Definiu-se, portanto, essa população como **População com Psoríase Moderada a Grave em tratamento na Saúde Suplementar**.

A tabela 32 abaixo apresenta o cálculo para definição da população elegível nesse cenário alternativo.

Tabela 32: Definição da população elegível – Cenário alternativo

*Calculado – com base no número de sessões de fototerapia reportados no D-TISS

Parâmetros	Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
População com Psoríase Moderada a Grave em TTO Saúde Suplementar*	D-TISS + Calculado	5.137	5.204	5.269	5.331	5.392
População com Falha à Fototerapia	27,0%	1.387	1.405	1.423	1.439	1.456
População com Falha a Sistêmicos (MTX, Acitretina, Ciclosporina)	24,8%	344	348	353	357	361
População Total Elegível a Biológicos (Falha à Terapia Padrão)		344	348	353	357	361

2.9.2. Curva de Adoção da Nova Tecnologia

A curva de adoção de utilização de imunobiológicos decorrente de sua incorporação para o tratamento de Psoríase Moderada a Grave foi definida de acordo com um gradiente de utilização, iniciando com 20% de utilização no primeiro ano de incorporação seguindo até 80% no quarto ano após incorporação, conforme apresentado na Tabela 33.

Tabela 33: Curva de Adoção – Cenário Base e Cenário Alternativo

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
Curva de Adoção	20%	40%	60%	80%	80%
Cenário Base	1.331	2.695	4.093	5.522	5.585
Cenário Alternativo	69	140	212	286	289

2.9.3. Custo de Tratamento

O custo de tratamento anual da nova tecnologia foi definido pela média do custo de tratamento dos imunobiológicos atualmente aprovados pela ANVISA para o tratamento de Psoríase Moderada a Grave. 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 34 e 35 apresentam o custo anual de tratamento de cada uma delas.

Tabela 34: Custo de Tratamento Anual Imunobiológicos para Psoríase Moderada a Grave

Tratamento	N. Unidades - 52 semanas		Custo de Tratamento Anual	
	1o Ano (Com Indução)	2o Ano em Diante (Manutenção)	Primeiro Ano (Com Indução)	Anos Seguintes (Manutenção)
Adalimumabe	28	26	107.575	99.891
Etanercepte 25 mg	104	104	92.939	92.939
Infliximabe	26	26	91.113	91.113
Secuquinumabe	34	26	103.173	83.828
Ustequinumabe	6	4	72.353	48.235
Guselcumabe	8	6	86.007	64.505
Ixequizumabe	17	13	85.900	65.688
Média			91.294	78.029

Tabela 35: Custo Anual de Tratamento Fototerapia

Componente	N. Semanas	Custo do Tratamento Anual
Sessão de fototerapia*	52 semanas	R\$ 19.718,40

*3 sessões semanais, com base no Consenso Brasileiro de Dermatologia

2.9.4. Impacto Orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, a população elegível foi multiplicada pelo custo médio anual de tratamento, ponderado pela curva de adoção apresentada na seção anterior. Foram considerados todos os pacientes em tratamento tiveram adesão de 100%, sem aplicar taxa de descontinuação ou falha terapêutica.

As tabelas 36 e 37 apresentam os resultados no Cenário Base e no Cenário Alternativo.

Tabela 36: Impacto Orçamentário – Cenário Base

	2021	2022	2023	2024	2025
Imunobiológicos Total	121.512.598	228.472.537	355.650.813	468.015.813	472.813.783
Imunobiológicos - 1o Ano (Com Indução)	121.512.598	124.616.601	249.141.909	255.076.033	254.802.150
Imunobiológicos - 2o Ano (Manutenção)	0	103.855.935	106.508.905	212.939.781	218.011.633

Tabela 37: Impacto Orçamentário – Cenário Alternativo

	2021	2022	2023	2024	2025
Imunobiológicos Total	6.299.301	11.865.856	18.412.508	24.239.680	24.460.499
Imunobiológicos - 1o Ano (Com Indução)	6.299.301	6.481.889	12.872.484	13.237.661	13.146.367
Imunobiológicos - 2o Ano (Manutenção)	0	5.383.967	5.540.024	11.002.019	11.314.133

2.9.5. Impacto Orçamentário Incremental

Nessa análise foi considerada a comparação de custos entre a terapia alternativa (comparador) – Fototerapia – e a nova tecnologia (imunobiológicos), a fim de demonstrar o impacto orçamentário incremental, conforme determinado no manual de FORMROL – Ciclo 2019-2020.

As tabelas 38 e a figura 18 apresentam os resultados no Cenário Base. Para o Cenário Alternativo, os dados são apresentados pela tabela 39 e figura 19.

Tabela 38: Impacto Orçamentário Incremental – Cenário Base

	2021	2022	2023	2024	2025
Imunobiológicos	121.512.598	228.472.537	355.650.813	468.015.813	472.813.783
Terapia Suporte - Fototerapia	26.245.190	53.160.806	80.727.130	108.904.723	110.127.264
Impacto Orçamentário Incremental	95.267.408	175.311.731	274.923.684	359.111.090	362.686.519

A figura 18 representa o impacto orçamentário incremental ao longo de 5 anos com a incorporação dos seis imunobiológicos.

Figura 18: Impacto Orçamentário – Cenário Base – Horizonte de cinco anos

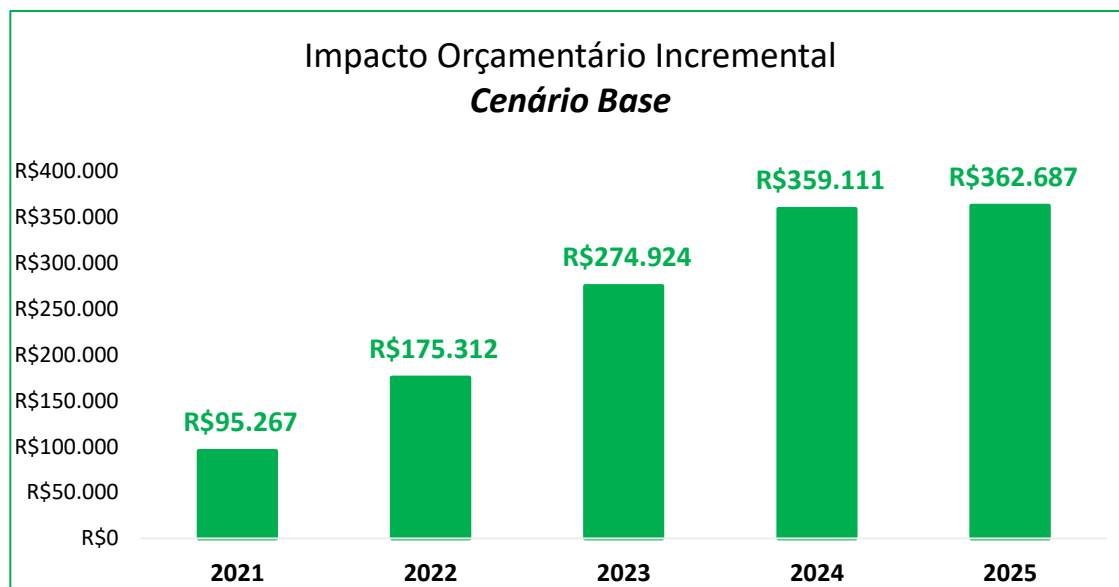
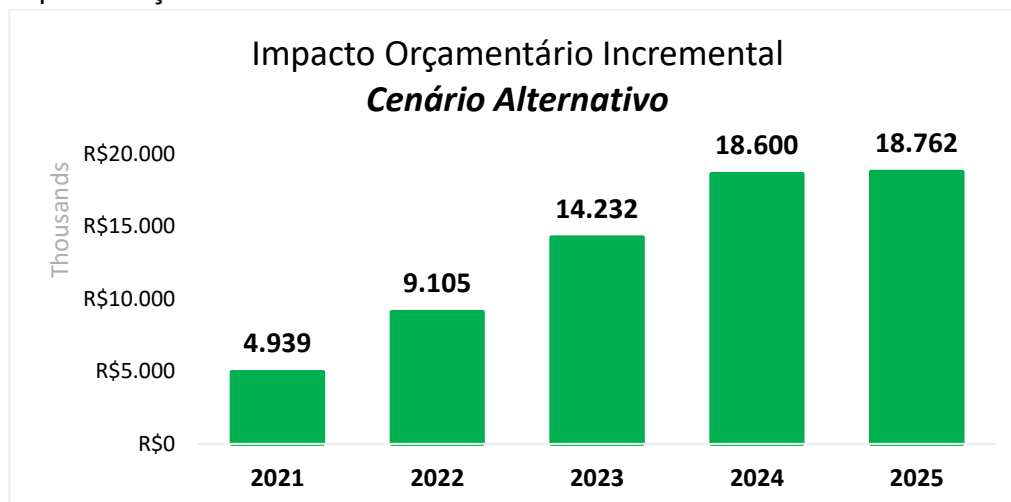


Tabela 39: Impacto Orçamentário Incremental – Cenário Alternativo

	2021	2022	2023	2024	2025
Imunobiológicos	6.299.301	11.865.856	18.412.508	24.239.680	24.460.499
Terapia Suporte - Fototerapia	1.360.570	2.760.576	4.180.301	5.639.462	5.698.618
Impacto Orçamentário Incremental	4.893.129	8.941.707	14.018.991	18.266.018	18.421.581

Figura 19: Impacto Orçamentário – Cenário Alternativo – Horizonte de cinco anos



De acordo com o Cenário Base de Incorporação, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 95,2 milhões no primeiro ano de incorporação e 362,7 milhões no quinto ano, uma razão de R\$ 0,21 por mês por beneficiário acima de 18 anos no primeiro ano e uma média de R\$ 0,53 por mês considerando os 5 anos de incorporação. Já no Cenário Alternativo, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 4,9 milhões de reais no primeiro ano e R\$ 18,7 milhões no quinto ano, uma razão de R\$ 0,01 por mês por beneficiário acima de 18 anos no primeiro ano de incorporação e uma média de R\$ 0,03 por mês considerando os 5 anos de incorporação.

2.9.6. Considerações - Impacto Orçamentário

Ressalta-se que no modelo proposto de impacto orçamentário no Cenário Base, bem como no Cenário Alternativo, não foram considerados o número de beneficiários já cobertos e utilizando os imunobiológicos dentro do CID de Artrite Psoriásica, uma vez que cerca de 33% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriásica no curso natural da doença (18). **Portanto, o impacto orçamentário pode ser, potencialmente, cerca de 33% menor, dada esta concomitância de cobertura de imunobiológicos.**

É importante ressaltar ainda que os custos utilizados foram baseados nos preços máximos (PF – Preço Fábrica) atualmente disponíveis, desconsiderando as negociações individuais e políticas comerciais das operadoras de saúde com as empresas fabricantes.

CONCLUSÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a psoríase pode ser definida como uma doença de caráter crônico, sistêmico, inflamatório, não transmissível, dolorosa, desfigurante, incapacitante, sem cura e com repercussões sistêmicas (141).

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que acomete pele, podendo afetar as articulações, de ocorrência comum e que impacta, negativamente, aspectos físicos e mentais dos pacientes acometidos (1, 2).

É uma doença de alto impacto no trabalho, apresentando taxas relevantes de ausência e de desemprego ou emprego não integral (8,27). Atualmente, na Saúde Suplementar, pacientes com psoríase moderada a grave podem ser tratados com fototerapia (PUVA) – único procedimento no ROL com indicação para psoríase – ou com as terapias convencionais (metotrexato, acitretina e ciclosporina), que são de uso oral e ambulatorial.

O metotrexato é uma das medicações mais antigas na dermatologia e a taxa de obtenção de PASI 75 pode variar entre 36% a 60% dos pacientes, em 16 semanas.(125) A acitretina apresenta dados de redução de PASI 75 entre 30 a 40%, apresentando uma taxa de cerca de 20% de falha terapêutica. A acitretina não é indicada para mulheres em idade fértil. (125) A ciclosporina é uma medicação da década de 70 e cerca de 50 a 70% dos pacientes tratados com 2,5 a 5,0 mg/kg/dia obtiveram PASI 75.

É consenso entre as publicações avaliadas que a fototerapia é uma terapia eficaz no tratamento da psoríase e que a PUVA atinge taxas de 73-80% de resposta PASI 75.(166,171,170) No entanto, a avaliação da segurança a longo prazo da PUVA sugere maior risco carcinogênico. O tratamento com PUVA foi associado a um aumento no risco de câncer de pele não-melanoma com uma relação dose-efeito clara. Sugere-se, portanto que o número de sessões de fototerapia durante a vida do paciente não deva exceder 250 a 300 sessões.

A necessidade médica não atendida pode ser explicitada pelo fato de além de se ter uma parcela de pacientes não-respondedores aos tratamentos convencionais, há limitações de segurança que impedem que estes tratamentos sejam utilizados durante períodos longos – como exemplo a fototerapia e a acitretina –, uma vez que comprometem a segurança dos portadores de psoríase.

Para estes pacientes, refratários a essas terapias convencionais, e que já não possuem opções terapêuticas disponíveis para o controle adequado da doença, faz-se necessária o uso dos medicamentos imunobiológicos (anti-TNFs e anti-interleucinas), medicamentos que já possuem robusta descrição em literatura a cerca de sua eficácia e segurança, já fazem parte do ROL de

procedimentos ANS para outras indicações terapêuticas, bem como foram incorporados em 2018 pela CONITEC.

A fim de descrever as melhores evidências disponíveis a cerca dessa classe de medicamentos, o objetivo desse parecer técnico-científico foi avaliar a eficácia e a segurança desses medicamentos imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a grave. As revisões sistemáticas analisadas demonstraram, consistentemente, através de comparações diretas e indiretas que os imunobiológicos são seguros (sem demonstrar dados significantes contra placebo) (53) no manejo da psoríase, e são mais eficazes na obtenção de PASI 75, 90 e 100 e na melhora da qualidade de vida. (52)

Uma vez explicitada a relevância clínica dessas terapias, foi desenvolvido o modelo econômico comparando a nova tecnologia proposta com a principal alternativa já disponível para fins de comparação com a intervenção em proposição, (a fototerapia), a fim de demonstrar a do ponto de vista farmacoeconômico o benefício da nova tecnologia e o impacto orçamentário incremental.

A análise de custo-efetividade (custo por respondedor) indicou um custo por respondedor médio dos imunobiológicos de R\$ 554.087 para PASI 75, R\$ 91.175 para PASI 90 e R\$ 178.390 para PASI 100 em comparação com a fototerapia, cujo custo por respondedor foi de R\$ 15.741 para PASI 75 e não há dados em literatura para PASI 90-100 com essa terapia. 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\$ 95,2 milhões e no quinto ano de R\$ 362,7 milhões. No cenário alternativo, o impacto incremental no primeiro ano de R\$ 4,9 milhões e no quinto ano de R\$ 18,7 milhões, de acordo com o cenário de dados de vida real do D-TISS (fototerapia PUVA).

Ambas as análises foram realizadas 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. Por fim, mas não menos importante, o custo anual (preço lista) das terapias biológicas para psoríase tem reduzido com a entrada das novas tecnologias, proporcionando melhores taxas de eficácia a um custo anual menor.

Dadas as limitações de efetividade e segurança dos agentes sistêmicos convencionais e o desenvolvimento de terapias biológicas 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 na linha de cuidado dos pacientes.

Referências

1. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
2. Porro AM, Chaul A, Gripp A, Arruda ACBB, Hirayama ALS, de Carvalho AV, et al. Consenso brasileiro de psoríase 2012. Guias de avaliação e tratamento. Rio de Janeiro, Brasil; 2012.
3. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(1).
4. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):983-94.
5. National Institute for Health and Care Excellence. SingleTechnology Appraisal: Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID 904]. London, UK; 2016.
6. World Health Organization. Global report on psoriasis. Geneva, Switzerland; 2016.
7. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *The British journal of dermatology*. 2006;155(4):729-36.
8. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PloS one*. 2012;7(12):e52935.
9. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii9-73.
10. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 2011;303(1):1-10.
11. Baker C, Mack A, Cooper A, Fischer G, Shumack S, Sidhu S, et al. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. *The Australasian journal of dermatology*. 2013;54(2):148-54.
12. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(3):333-7.

13. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(2):205-12.
14. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-85.
15. 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.
16. 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.
17. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(5):729-35.
18. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(5):829-34.
19. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(10):874-88.
20. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89(5):735-44.
21. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1668.
22. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *The British journal of dermatology*. 2010;163(3):586-92.
23. Salahadeen E, Torp-Pedersen C, Gislasen G, Hansen PR, Ahlehoff O. Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(5):1002-5.
24. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000062.

25. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2016;27(1):19-26.
26. Moller AH, Erntoft S, Vinding GR, Jemec GB. A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. *Patient related outcome measures*. 2015;6:167-77.
27. Armstrong A, Jarvis S, Boehncke WH, Rajagopalan M, Fernandez-Penas P, Romiti R, et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the Clear About Psoriasis worldwide survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018.
28. Brezinski EA, Dhillon JS, Armstrong AW. Economic Burden of Psoriasis in the United States: A Systematic Review. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):651-8.
29. Burgos-Pol R, Martinez-Sesmero JM, Ventura-Cerda JM, Elias I, Caloto MT, Casado MA. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2016;107(7):577-90.
30. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23 Suppl 2:1-70.
31. Armstrong AW, Foster SA, Comer BS, Lin CY, Malatestinic W, Burge R, et al. Real-world health outcomes in adults with moderate-to-severe psoriasis in the United States: a population study using electronic health records to examine patient-perceived treatment effectiveness, medication use, and healthcare resource utilization. *BMC dermatology*. 2018;18(1):4.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Psoriasis: the management of psoriasis. 2012.
33. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2014;13(7):848-53.
34. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-64.
35. 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.

36. 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 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(4):643-59.

37. 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 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010;62(1):114-35.

38. 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. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;61(3):451-85.

39. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2012;10 Suppl 2:S1-95.

40. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(12):1951-63.

41. 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.

42. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(2):290-8.

43. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. Archives of dermatology. 2012;148(1):95-102.

44. SUS CNdIdTn. Relatório CP 26. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave
2018.

45. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Psoríase. In: SAS/MS, editor. Brasília2013.

46. CONITEC. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave: Relatório de recomendação N. 385. Brasília; Outubro/2018.
47. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA dermatology*. 2013;149(10):1180-5.
48. Bhutani T, Wong JW, Bebo BF, Armstrong AW. Access to health care in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: data from National Psoriasis Foundation survey panels. *JAMA dermatology*. 2013;149(6):717-21.
49. Silveira MS, de Camargo IA, Osorio-de-Castro CG, Barberato-Filho S, Del Fiol Fde S, Guyatt G, et al. Adherence to guidelines in the use of biological agents to treat psoriasis in Brazil. *BMJ open*. 2014;4(3):e004179.
50. 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.
51. Sawyer LM, Cornic 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018.
52. 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.
53. 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.
54. Ellis AG, Flohr C, Drucker AM. Network meta-analyses of systemic treatments for psoriasis: a critical appraisal. *The British journal of dermatology*. 2018.
55. Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):612-8.e6.
56. Thomas LW, Lee EB, Wu JJ. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2018:1-7.

57. Wan MT, Alvarez J, Shin DB, Dommasch ED, Wu JJ, Gelfand JM. Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2018.
58. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA dermatology*. 2014;150(11):1213-20.
59. CADTH Common Drug Reviews. Ustekinumab (Stelara). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Copyright (c) CADTH 2017.; 2017.
60. Howell ST, Cardwell LA, Feldman SR. Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis With Guselkumab: A Review of Phase II and Phase III Trials. *The Annals of pharmacotherapy*. 2018;52(4):380-7.
61. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *American journal of clinical dermatology*. 2014;15(3):165-80.
62. Sorenson E, Koo J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. *The Journal of dermatological treatment*. 2015;26(6):493-501.
63. Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2014;18(3):156-69.
64. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(4):453-8.
65. Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International immunopharmacology*. 2018;62:46-58.
66. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(8):1646-54.
67. Loos 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(1):135-44.e7.

68. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, Sundaram M, Li J, Ganguli AX, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(7):1325-33.
69. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *The Journal of dermatological treatment.* 2018;29(6):569-78.
70. No DJ, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis. *The Journal of dermatological treatment.* 2018;29(5):467-74.
71. 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. *The Journal of investigative dermatology.* 2015;135(11):2641-8.
72. Chen Y, Qian T, Zhang D, Yan H, Hao F. Clinical efficacy and safety of anti-IL-17 agents for the treatment of patients with psoriasis. *Immunotherapy.* 2015;7(9):1023-37.
73. Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cadernos de saude publica.* 2013;29 Suppl 1:S17-31.
74. de Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs in R&D.* 2017;17(1):29-51.
75. Gomez-Garcia F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Velez Garcia-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *The British journal of dermatology.* 2017;176(3):594-603.
76. Gupta AK, Daigle D, Lyons DC. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2014;18(6):371-8.
77. Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih.* 2014;29(3):131-8.
78. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clinical and experimental dermatology.* 2014;39(6):696-707.

79. Messori A, Trippoli S, Fadda V, Maratea D, Marinai C. Subcutaneous Biological Treatments for Moderate to Severe Psoriasis: Interpreting Safety Data by Network Meta-Analysis. *Drugs - real world outcomes*. 2015;2(1):23-7.
80. Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(5):341-51.
81. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *The British journal of dermatology*. 2015;172(2):504-12.
82. Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(2):431-7.
83. Xiong HZ, Gu JY, He ZG, Chen WJ, Zhang X, Wang JY, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(3):3156-72.
84. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):405-17.
85. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):418-31.
86. Puig L, Thom H, Mollon P, Tian H, Ramakrishna GS. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(2):213-20.
87. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biologic agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert review of clinical immunology*. 2018;14(1):1-19.
88. Costanzo A, Malara G, Pelucchi C, Fatiga F, Barbera G, Franchi A, et al. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2018;234(1-2):1-12.

89. Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Scientific reports*. 2018;8(1):16068.
90. van den Reek J, Seyger MMB, van Lumig PPM, Driessen RJB, Schalkwijk CJM, Berends MAM, et al. The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present - Results from the BioCAPTURE registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018;32(4):615-23.
91. Driessen RJ, Bisschops LA, Adang EM, Evers AW, Van De Kerkhof PC, De Jong EM. The economic impact of high-need psoriasis in daily clinical practice before and after the introduction of biologics. *The British journal of dermatology*. 2010;162(6):1324-9.
92. Fonia A, Jackson K, Lereun C, Grant DM, Barker JN, Smith CH. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2010;163(4):807-16.
93. Svedbom A, Dahlen J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, et al. Economic Burden of Psoriasis and Potential Cost Offsets with Biologic Treatment: A Swedish Register Analysis. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(5):651-7.
94. D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, Micale M, Mangano S, Cesana G, et al. Cost and cost effectiveness of treatments for psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2018:1-23.
95. Kromer C, Celis D, Sonntag D, Peitsch WK. Biologicals and small molecules in psoriasis: A systematic review of economic evaluations. *PloS one*. 2018;13(1):e0189765.
96. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, Sundaram M, Li J, Ganguli AX, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2018:1-9.
97. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value in Health Regional Issues*. 2014;5:65-72.
98. Kuster D, Nast A, Gerdes S, Weberschock T, Wozel G, Gutknecht M, et al. Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting. *Archives of dermatological research*. 2016;308(4):249-61.
99. Cummins E, Asseburg C, Prasad M, Buchanan J, Puneekar YS. Cost effectiveness of golimumab for the treatment of active psoriatic arthritis. *The European Journal of Health Economics*. 2012;13(6):801-9.
100. Sizto S, Bansback N, Feldman S, Willian M, Anis A. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(6):1264-72.

101. Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, Singh A, Yang S, Boggs R. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. *The European Journal of Health Economics*. 2012;13(2):145-56.
102. O'Connor J, Rice S, Smith A, Rodgers M, Lopez RR, Craig D, et al. The clinical and cost effectiveness of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis: a critique of the evidence. *PharmacoEconomics*. 2016;34(4):337-48.
103. Signorovitch J, Betts K, Yan Y, LeReun C, Sundaram M, Wu E, et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate - to - severe psoriasis: a network meta - analysis adjusting for cross - trial differences in reference arm response. *British journal of dermatology*. 2015;172(2):504-12.
104. CONITEC. Ata da 70ª Reunião da CONITEC. 2018.
105. NICE's The Appraisal Committees. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis - Technology appraisal guidance [TA146]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do; 2008.
106. NICE's The Appraisal Committees. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis - Technology appraisal guidance [TA103]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do; 2006.
107. NICE's The Appraisal Committees. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis - Technology appraisal guidance [TA350]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do; 2015.
108. NICE's The Appraisal Committees. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis - Technology appraisal guidance [TA180]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do; 2009.
109. NICE's The Appraisal Committees. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis - Technology appraisal guidance [TA134]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do; 2008.
110. CADTH. Search Approved Drug Products: Secukinumab. In: pERC, editor. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Secukinumab>: Health Do; 2015.
111. CADTH. Search Approved Drug Products: Adalimumab. In: pERC, editor. <https://www.cadth.ca/search?keywords=adalimumab>: Health Do; 2008.
112. CADTH. Search Approved Drug Products: Ustekinumab. In: pERC, editor. <https://www.cadth.ca/search?keywords=ustekinumab>: Health Do; 2009.
113. PBAC. Etanercept, injection set containing 4 vials powder for injection 25 mg or 50 mg and 4 pre-filled syringes solvent 1 mL, Enbrel® - March 2006. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>: Health Do; 2016.

114. PBAC. Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade® - July 2006. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>: Health Do; 2006.
115. PBAC. Adalimumab, injection, 40 mg in 0.8 mL pre-filled syringe, 40 mg in 0.8 mL pre-filled pen, Humira®. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>: Health Do; 2009.
116. PBAC. Secukinumab; 150 mg injection: powder for, 1 vial, 150 mg/1 mL injection: solution, 1 mL injection device, 150 mg/1 mL injection: solution, 1 mL syringe; Cosentyx® - March 2015. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>: Health Do; 2015.
117. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Adalimumab. Bulario eletrônico: ANVISA: Abbviê Farmaceutica.
118. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Etanercept. Bulario Eletrônico: ANVISA: Laboratórios Pfizer
119. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Guselcumabe. Bulario eletrônico: ANVISA: Jassen-Cilag Farmacêutica.
120. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Infliximabe. Bulario Eletrônico: ANVISA: Janssen Cilag Farmacêutica.
121. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Ixequizumabe. Bulario Eletrônico: ANVISA: Eli Lilly do Brasil.
122. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Secuquinumab. Bulario Eletrônico: ANVISA: Novartis Biociências SA.
123. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Ustequinumabe. Bulario Eletrônico: ANVISA: Janssen Cilag Farmacêutica.
124. Vianna C, Caetano R, Ugá M. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009.
125. Dermatologia SBd. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro; 2012.
126. Cameron C, Hutton B, Druchok C, McElligott S, Nair S, Schubert A, et al. Importance of assessing and adjusting for cross-study heterogeneity in network meta-analysis: a case study of psoriasis. Journal of comparative effectiveness research. 2018;7(11).
127. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of immunobiologic and small molecule inhibitor drugs for psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Drugs in R&D. 2017;17(1):29-51.

128. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*. 2006;15(12):1295-310.
129. M. Bharmal¹ AA, C. Stapelkamp², C. P. Pescott¹, A. Hatswell^{3,4}, C. Lilley⁵, A. Bullement^{4,5}, A. Willis⁵. Cost-effectiveness of avelumab versus standard care for the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma. 2018;Poster No. 1291P. Presented at the ESMO 2018 Congress, 19-23 October 2018, Munich, Germany.
130. Altman DG. *Practical statistics for medical research*: CRC press; 1990.
131. Dawe R. Using 'number needed to treat' to express the magnitudes of benefit of ultraviolet B phototherapy and of antitumour necrosis factor - α therapies for psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(2):456-7.
132. Fonia A, Jackson K, Lereun C, Grant D, Barker J, Smith C. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(4):807-16.
133. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília 2012.
134. TABNET. Informações Demográficas e Socioeconômicas - Ministério da Saúde. 2018.
135. Fujii RK, Mould JF, Tang B, Brandt H, Pomerantz D, Chapnick J, et al. Burden of Disease in Patients With Diagnosed Psoriasis in Brazil: Results From 2011 National Health and Wellness Survey (NHWS). *Value in Health*. 15(4):A107.
136. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):394-401.
137. 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.
138. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *The Journal of rheumatology*. 2015;jrheum. 140474.
139. ANS. Rol de procedimentos e eventos em Saúde - DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR. In: ANS, editor. 2016. p. 65-6.
140. ANS. Perfil do setor - Dados Gerais <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais2018>

141. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Global Report on psoriasis. Geneva: WHO Press; 2016. 36 p.
142. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–73.
143. 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.
144. 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.
145. 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
146. 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.
147. Andersson AM, Skov L, Thyssen JP, Egeberg A. Update on Comorbidities in Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(2):129–36.
148. 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.
149. 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.
150. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):109–18.
151. 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.
152. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
153. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Mar;29(1):3–9.
154. 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.

155. Christophers E, Metzler G, Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):59–65.
156. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: To treat or to manage? *Exp Dermatol.* 2014;23(10):705–9.
157. Naldi L, Mercuri S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):114–8.
158. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–94.
159. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2010 Dec;18(4):297–304.
160. Menegon B, Pereira AG, Camerin AC. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population : a case – control study. 2014;(March 2011):518–25.
161. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis: new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Jan;106(1–2):11–8, quiz 19.
162. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):97–105.
163. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(1):10–5
164. 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
165. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase. Março/2019.
166. 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.
167. Archier E, Devaux S, Castela E et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 May; 26 Suppl 3:22-31.
168. Archier E, Devaux S, Castela E et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 May; 26 Suppl 3:11-21.
169. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Apr; 66(4):664-72.

170. Paul C, Gallini A, Archier E et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May;26 Suppl 3:1-10.
171. Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2009 Mar;160(3):670-5
172. 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):304–1
173. 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.
174. 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.
175. Menter A, Thaç D. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. 2015;
176. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
177. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392.
178. Strober B, Blauvelt A, Menter A et al. Risankizumab treatment is associated with low and consistent infection rates over time in patients with moderate to severe psoriasis: analysis of pooled clinical trial data. Poster 9876. Presented at the 2019 American Academy of Dermatology Annual Meeting; March 1–5, 2019; Washington, DC, United States
180. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M et al. Risankizumab efficacy and safety in moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from IMMhANCE. *Acta Dermato-Venereologica*. Volume 98 2018 Supplement N0 216 (P066). Presented at 5th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2018 June 27–30, 2018 Stockholm, Sweden
181. Langley RG, Blauvelt A, Gooderham M et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial, Poster 10093.

Presented at the American Academy of Dermatology Annual Meeting • Washington, DC • March 1 – 5, 2019

182. Jiaravuthisan et al., Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy” J Am Acad Dermatol. 2007;57:1–27. - [10.1016/j.jaad.2005.07.073](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.07.073)

183. Kivelevitch D, Frieder J, Watson I, et al. Pharmacotherapeutic approaches for treating psoriasis in difficult-to-treat areas Expert. Opin Pharmacother. 2018;19(6):561-75.

184. Boehncke et al., Psoriasis, Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7

185. Arias-Santiago et al., “**Generalized Ostraceous Psoriasis**”, N Engl J Med 2010; 362:155 - DOI: 10.1056/NEJMicm0810475

186. Dario Kivelevitch, Jillian Frieder, Ian Watson, So Yeon Paek & M. Alan Menter (2018) Pharmacotherapeutic approaches for treating psoriasis in difficult-to-treat areas, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 19:6, 561-575, DOI: 10.1080/14656566.2018.1448788

187. Moreno-Romero et al., “**Nail Pitting in Psoriasis**”, N Engl J Med 2018; 379:e39 - DOI: 10.1056/NEJMicm1803217

188. Menter et al., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50

189. Boehncke et al., Psoriasis, Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.

190. Mahé E. Childhood psoriasis. Eur J Dermatol 2016; 26(6): 537-48 doi:10.1684/ejd.2016.2932

191. Benjegerdes et al., Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives, Psoriasis (Auckl). , Volume 2016:6 Pages 131—144, DOI <https://doi.org/10.2147/PTT.S98954>

192. Polesie et al., Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case Report, Acta Dermato-Venereologica, January 2017, Vol.97(1), pp.124-125

193. Acrodermatitis Continua of Hallopeau with Bone Resorption in an 8-Year-Old Patient: A Case Report - Case Rep Dermatol. 2017 Sep-Dec; 9(3): 259–264. doi: 10.1159/000485370

194. Boehncke et al., Psoriasis - Lancet 2015; 386: 983–94 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)

195. Souza et. al., Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: Quality of life and prevalence, Journal of Dermatology 2019; 46: 3–10

196. 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.

197. 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.

198. Cestari TF, Pessato S, Corrêa GP. Fototerapia – aplicações clínicas. An Bras Dermatol. 2007;82(1):7-21

199. Dörner T, et al. Considerations Med 2017;1:7–12. doi:10.1136/conmed-2017-100004

200. Mrowietz, U. (2012). Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 12–20.

201. European Medicines Agency (EMA, 2004) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. Acessado em 11 de setembro, 2017

de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf

202. Puig, L., Augustin, M., Blauvelt, A., Gottlieb, A.B., Vender, R., Korman, N.J., ... Lebwohl, M.G. (2018). Effect of secukinumab on quality of life and psoriasis-related symptoms: A comparative analysis versus ustekinumab from the CLEAR 52-week study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(4), 741-748.

203. Godse, K. (2017). Secukinumab - First in Class Interleukin-17A Inhibitor for the Treatment of Psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*, 62(2), 195–199. DOI: 10.4103/ijd.IJD_233_16

204. Elewski, B.E., Puig, L., Mordin, M., Gilloteau, I., Sherif, B., Fox, T, Strober, B.E. (2017, September). Psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(6), 492-499.

205. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas*, 2015. 106(3):155-157

206. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8

207. Armostrong AW, Wu JJ, Gordon KB, Menter A. The Evolving Landscape of Psoriasis Treatment. *Semin Cutan Med Surg* 37(supp2):S39-S43

208. Puig, L. (2015), PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 29: 645-648.

209. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, May 2016. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, p. 1–57
210. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2010;303(1):1–10
211. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1066–72.
212. 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
213. 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
214. 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.
215. Van Den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, Van Lümig PPM, Driessen RJB, et al. Happy drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: Results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1189–96.
216. Langley R, Blauvelt A, Armstrong AW, Li S, Hsu M-C, Flavin S, et al. Guselkumab demonstrates superior long-term responses to secukinumab at Week48 in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results from the ECLIPSE trial. 3rd Inflamm Ski Dis Summit. 2018;451:451.
217. Almutawa et al., Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Apr; 14(2):87-109
218. 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.

