



## **Dossiê de Evidências Clínicas**

Medicamentos Biológicos para o Tratamento de Psoríase em  
Placas Moderada a Grave

Desenvolvido por: Janssen-Cilag Farmacêutica

Submetido para: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Submetido em: 30 de Abril de 2019

## SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| RESUMO EXECUTIVO .....                            | 8   |
| 1. CONDIÇÃO CLÍNICA .....                         | 12  |
| 1.1 Descrição Geral da Doença .....               | 12  |
| 1.2 Epidemiologia .....                           | 12  |
| 1.2.1 Epidemiologia no Mundo .....                | 12  |
| 1.2.2 Epidemiologia no Brasil .....               | 13  |
| 1.3 Etiologia e Fisiopatologia .....              | 15  |
| 1.4 Fatores de Risco .....                        | 17  |
| 1.5 Classificações .....                          | 18  |
| 1.6 Diagnóstico .....                             | 23  |
| 1.7 Comorbidades .....                            | 24  |
| 1.8 Carga da Doença .....                         | 28  |
| 2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA .....          | 35  |
| 2.1 Diretrizes de Tratamento Internacionais ..... | 36  |
| 2.2 Diretrizes de Tratamento Nacionais .....      | 38  |
| 3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS .....       | 39  |
| 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....         | 44  |
| 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....                      | 49  |
| 5.1 Revisão Sistemática da Literatura .....       | 49  |
| 5.2 Evidências Adicionais .....                   | 94  |
| 5.3 Discussão das Evidências Clínicas .....       | 126 |
| 6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS .....         | 128 |
| 6.1 CONITEC .....                                 | 128 |
| 6.2 NICE .....                                    | 128 |
| 6.3 CADTH .....                                   | 129 |
| 6.4 PBAC .....                                    | 129 |
| 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                     | 130 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                  | 132 |
| ANEXO 1 .....                                     | 158 |

|              |     |
|--------------|-----|
| ANEXO 2..... | 160 |
| ANEXO 3..... | 163 |
| ANEXO 4..... | 165 |

## LISTA DE TABELAS

|   |            |
|---|------------|
| Tabela 1. Prevalência de psoríase entre as regiões demográficas do Brasil.....  | 14         |
| Tabela 2. Prevalência da psoríase de acordo com a etnia, número de dermatologistas e irradiação solar .....   | 14         |
| Tabela 3. Classificação da gravidade da psoríase de acordo com o PASI .....   | 21         |
| Tabela 4. Cálculo do PASI .....   | 21         |
| Tabela 5. Classificação da gravidade da psoríase de acordo com o PGA .....  | 22         |
| Tabela 6. Classificação da qualidade de vida da psoríase de acordo com o DLQI .....   | 23         |
| Tabela 7. Diagnóstico diferencial das formas clínicas da psoríase.....  | 23         |
| Tabela 8. Custo anual incremental ajustado de acordo com o tipo de comorbidade ...  | 32         |
| Tabela 9. Recomendações de diretrizes internacionais para o tratamento de psoríase com medicamentos sistêmicos convencionais e biológicos .....   | 36         |
| Tabela 10. Esquemas posológicos dos medicamentos biológicos com indicação para psoríase.....  | 45         |
| <b>Tabela 11. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO. ....</b>   | <b>49</b>  |
| Tabela 12. Bases de dados para a busca de evidências científicas.....   | 51         |
| Tabela 13. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática. ....   | 51         |
| Tabela 14. Estudos selecionados para análise qualitativa. ....  | 55         |
| Tabela 15. Resultados da metanálise em rede. ....   | 64         |
| <b>Tabela 16. Resultados da metanálise em rede para os desfechos de eficácia em 12 a 16 semanas: pele com lesão ausente/quase ausente e variação média no DLQI. ....</b>  | <b>66</b>  |
| <b>Tabela 17. Classificação relativa ao tratamento (resultados em 12 a 16 semanas).....</b>   | <b>70</b>  |
| Tabela 18. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de descontinuação devido a EAs em 12 a 16 semanas.....  | 71         |
| Tabela 19. Classificação relativa ao tratamento (resultados em 12 a 16 semanas). ....   | 72         |
| Tabela 20. Escore AMSTAR (181) das revisões sistemáticas incluídas.....   | 94         |
| <b>Tabela 21. Taxas de incidência dos eventos adversos por 100 tratamentos-ano. ....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>Tabela 22. Proporção de pacientes que descontinuaram e razões para descontinuações para primeira, segunda e terceira linha de tratamento. Pacientes com psoríase iniciaram novo tratamento durante o estudo. ....</b>  | <b>100</b> |
| <b>Tabela 23. Número de eventos e taxa de incidência cumulativa por 100 pacientes-ano para eventos adversos de interesse especial.....</b>  | <b>104</b> |
| <b>Tabela 24. Probabilidade da sobrevida do medicamento no primeiro ano e tempo de sobrevida do tratamento de 25%, 50% e 75%. O tempo de sobrevida é o tempo, em anos, quando 25%, 50% e 75% dos pacientes que iniciaram o medicamento, param o tratamento.....</b> | <b>107</b> |
| <b>Tabela 25. Características dos pacientes incluídos. ....</b>   | <b>109</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Tabela 26. Taxas bruta de infecções gerais (por 1.000 pacientes-ano) e razão de risco ajustada para a incidência de infecção <i>versus</i> metotrexato<sup>1</sup>.....</b>                        | <b>110</b> |
| <b>Tabela 27. Taxas brutas de infecções graves e fatais e de infecções recorrentes (por 1.000 pacientes-ano), assim como as razões de risco ajustadas<sup>1</sup> <i>versus</i> metotrexato. ....</b> | <b>111</b> |
| <b>Tabela 28. Resultados dos estudos pivotais de ustequinumabe. ....</b>  | <b>114</b> |
| Tabela 29. Resultados dos estudos pivotais de ustequinumabe. ....   | 117        |
| <b>Tabela 30. Resultados dos estudos pivotais de guselcumabe.....</b>   | <b>120</b> |
| Tabela 31. Resultados dos estudos pivotais de guselcumabe. ....   | 123        |
| Tabela 32. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão. ....  | 158        |
| Tabela 33. Estudos clínicos randomizados incluídos nas metanálises em rede apresentadas.....  | 160        |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. O microambiente da placa psoriática .....  | 16 |
| Figura 2. Escore total e dos subdomínios do DLQI de acordo com a gravidade de psoríase.....  | 29 |
| Figura 3. Escores do EQ-5D de acordo com a gravidade de psoríase .....   | 30 |
| Figura 4. Escores do WPAI de acordo com a gravidade da psoríase.....   | 33 |
| Figura 5. Tendências de hospitalização estratificadas por trimestre em pacientes com psoríase e artrite psoriática antes e após a introdução dos biológicos .....                          | 34 |
| Figura 6. Custos antes e após a introdução dos biológicos .....  | 35 |
| Figura 7. Esquema do Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento de psoríase, 2012 .....  | 39 |
| Figura 8. Escore de DLQI 0/1 de acordo com PASI na semana 48.....  | 41 |
| Figura 9. Eficácia dos medicamentos biológicos (PASI 75) descritas nos estudos pivotais .....  | 44 |
| Figura 10. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.....  | 54 |
| Figura 11. Resultados da metanálise em rede para PASI 75. ....   | 68 |
| Figura 12. Gráfico da classificação com base nas estimativas de SUCRA. ....  | 73 |
| Figura 13. Efeitos relativos das classes de medicamentos sobre o risco de EAs graves e PASI 90 na metanálise em rede.....  | 75 |
| Figura 14. Efeitos relativos dos medicamentos estimados a partir do modelo de metanálise em rede para PASI 90 e eventos adversos graves. ....  | 77 |
| Figura 15. Estimativas da metanálise em rede das classes de medicamentos <i>versus</i> placebo para todos os desfechos.....  | 78 |
| Figura 16. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos <i>versus</i> placebo para o PASI 90. ....   | 79 |
| Figura 17. Efeitos relativos das intervenções (conforme a classe terapêutica e mecanismo de ação) sobre o risco de eventos adversos e sobre a resposta PASI 75 na metanálise em rede. .... | 80 |
| Figura 18. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos <i>versus</i> placebo para o PASI 75. ....   | 80 |
| Figura 19. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos <i>versus</i> placebo para o PGA.....  | 81 |
| Figura 20. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos <i>versus</i> placebo para qualidade de vida.....  | 82 |
| Figura 21. Efeitos relativos das intervenções sobre a qualidade de vida e sobre o PGA na metanálise em rede. ....  | 83 |
| Figura 22. Metanálise em rede da resposta PASI 75 entre os medicamentos para o tratamento da psoríase. ....  | 86 |
| Figura 23. Metanálise em rede da resposta PASI 90 entre os medicamentos para o tratamento da psoríase. ....  | 87 |

|   |            |
|---|------------|
| Figura 24. Comparação em rede dos diferentes tratamentos para redução no PASI em pacientes com psoríase. ....   | 89         |
| Figura 25. Comparação em rede dos diferentes tratamentos para DLQI e PGA em pacientes com psoríase. ....  | 90         |
| Figura 26. Comparação em rede dos diferentes tratamentos para eventos adversos em pacientes com psoríase. ....  | 91         |
| Figura 27. <i>Forest plot</i> das comparações de guselcumabe com outros biológicos entre as abordagens analíticas. ....   | 93         |
| Figura 28. Curva <i>Kaplan-Meier</i> da sobrevida dos agentes biológicos utilizados para o tratamento de psoríase. Taxas de sobrevida para todas as séries de tratamento segundo descontinuação por todas as causas. ....             | 95         |
| <b>Figura 29. Curva <i>Kaplan-Meier</i> da sobrevida dos agentes biológicos utilizados para o tratamento de psoríase. Taxas de sobrevida para todas as séries de tratamento segundo descontinuação por ausência de eficácia. ....</b> | <b>96</b>  |
| Figura 30. Razões para a suspensão do tratamento com biológicos em pacientes naive para agentes biológicos. ....  | 98         |
| <b>Figura 31. Curva de sobrevida Kaplan-Meier do tempo de tratamento (em dias) entre os pacientes com psoríase que iniciaram qualquer tratamento (a) em primeira, (b) em segunda ou (c) em terceira linha de tratamento. ....</b>     | <b>99</b>  |
| <b>Figura 32. Proporção de pacientes com escore PGA 0/1 em seis e 12 meses, em pacientes que iniciaram tratamento com ustekinumabe, infliximabe, adalimumabe ou etanercepte no registro. ....</b>                                     | <b>102</b> |
| Figura 33. Incidência cumulativa não ajustada de eventos adversos de interesse por 100 pacientes-ano. ....  | 103        |
| <b>Figura 34. Taxas de incidência cumulativas de infecções graves de interesse, por 100 pacientes-ano. ....</b>   | <b>105</b> |
| Figura 35. Curva de sobrevida dos medicamentos ao longo dos anos. ....  | 109        |
| <b>Figura 36. Incidência de infecções gerais com o tratamento com ustekinumabe, ao longo do seguimento. ....</b>  | <b>112</b> |
| Figura 37. Classificação das razões de risco não ajustadas para PASI 90. ....   | 163        |

## RESUMO EXECUTIVO

**CONDIÇÃO CLÍNICA:** A psoríase é uma doença autoimune, sistêmica, de caráter crônico e inflamatório (1). Estima-se que a psoríase acometa de 2% a 3% da população mundial (1,2). No Brasil a prevalência estimada é de 1,31% (3), sendo 18,2% com doença moderada a grave (4). A psoríase possui padrões de apresentações clínicas variados, sendo a psoríase em placas a forma mais comum da doença, correspondendo a cerca de 80% dos casos (5).

Por ser uma doença sistêmica, a psoríase possui uma variedade de comorbidades associadas. Estima-se que 73% dos pacientes com psoríase apresentem, pelo menos, uma comorbidade (6), dentre elas artrite psoriática, doença de Crohn, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes, neoplasias, além de doenças psicológicas como ansiedade e depressão com ideação suicida (6,7).

**CARGA DA DOENÇA:** A psoríase pode gerar uma carga humanística considerável. Os pacientes frequentemente relatam casos de preconceito e segregação, com 75% deles afirmando que a psoríase tem um efeito negativo moderado ou grave em suas vidas (8). Isto acarreta um prejuízo na qualidade de vida dos indivíduos afetados, sendo o impacto comparável a outras doenças como câncer, artrite, hipertensão, diabetes mellitus e depressão (9). Os efeitos sistêmicos da psoríase também implicam em maior mortalidade, com o risco relativo (RR) de mortalidade por todas as causas de 1,21 (IC 95% 1,14 – 1,28) em relação a indivíduos sem psoríase. (10).

A carga econômica que a psoríase gera também vem sendo amplamente discutida. Alguns estudos demonstram que o aumento de custos possui uma relação direta com a gravidade da doença e o número de comorbidades (11–13). Além disso, foi observado que grande parte dos custos diretos são devido a hospitalizações e que a introdução de terapias mais efetivas, mesmo que de alto custo, podem compensar parcialmente os custos gerados por outros tipos de recurso em saúde (14,15).

Além dos custos diretamente relacionados aos recursos de saúde, a psoríase também onera a sociedade através da perda da produtividade de seus pacientes, que, em sua maioria, estão no ápice da idade produtiva (16). Em um estudo observacional brasileiro envolvendo 1.125 pacientes com psoríase, 42% estavam desempregados (4).

**PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA:** As opções de tratamento incluem fototerapia, terapias tópicas, medicamentos sistêmicos convencionais e medicamentos biológicos, que são recomendados de acordo com a gravidade da doença (2,17,18). Os



medicamentos sistêmicos convencionais mais utilizados são o metotrexato, acitretina e ciclosporina (2,17,18). Os primeiros medicamentos biológicos a surgirem para o tratamento da psoríase foram os inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), como o infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Atualmente, conta-se também com medicamentos com diferentes mecanismos de ação como o ustequinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe e guselcumabe, que são inibidores de interleucinas (2,17,18).

Nos guias de tratamento internacionais os medicamentos biológicos possuem a recomendação mais forte para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, apoiada por evidências classificadas como de alta qualidade (61,111–114). No Brasil, o consenso publicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) recomenda a utilização de biológicos em pacientes que falharam ou são contraindicados ao tratamento com medicamentos sistêmicos convencionais (18).

**NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS:** Os medicamentos sistêmicos convencionais possuem uma série de limitações, como menor eficácia e tolerabilidade (18). As proporções alcançadas de PASI 75 nas semanas 12-16 são de 36-60% para o metotrexato, 50-71% para ciclosporina e 34-52% para acitretina em pacientes moderados a grave (19,20). Para PASI 90, os percentuais apresentados pela ciclosporina e metotrexato são de 40% e 33%, respectivamente (20). Atualmente, o tratamento com medicamentos biológicos modificou por completo esse cenário. Hoje, já são observadas taxas de respostas de PASI 75 de 91,2%, nas semanas 16 e 24, como encontrado no braço de guselcumabe no estudo pivotal VOYAGE 1 (21). Para o desfecho de PASI 90, que antes dos medicamentos biológicos não era uma realidade para mais da metade dos pacientes, agora já se observa em 73,3% e 80,2% deles com o guselcumabe nas semanas 16 e 24, respectivamente (21). Isso demonstra como os desfechos de tratamento evoluíram, e as expectativas clínicas se elevaram com o tratamento com biológicos. Outro ponto importante diz respeito ao uso em longo prazo das terapias sistêmicas convencionais, devido à pouca tolerabilidade e toxicidade cumulativa, incluindo toxicidade hepática do metotrexato, toxicidade renal da ciclosporina e carcinoma de pele pela fototerapia, particularmente psoralenos e ultravioleta A (PUVA) (22).

Essas limitações das terapias sistêmicas convencionais estão refletidas na percepção dos pacientes quanto ao tratamento, com a satisfação autorrelatada em relação a esse tipo de terapia sendo significativamente menor a do tratamento com medicamentos

biológicos (23–26). A insatisfação do paciente influencia diretamente na adesão ao tratamento, sendo esta também significativamente menor comparada com a dos biológicos (27).

Isto posto, os pacientes com psoríase moderada a grave que falham ou são intolerantes ao tratamento com medicamentos sistêmicos convencionais ficam desassistidos por falta de acesso a terapias comprovadamente mais seguras e que proporcionam melhores desfechos clínicos.

**DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA:** Nesse dossiê está sendo proposta a incorporação dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave como um novo procedimento na saúde suplementar. Os medicamentos biológicos atualmente aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a indicação de psoríase são: infliximabe (28), adalimumabe (29), etanercepte (30), ustekinumabe (31), secukinumabe (32), ixekizumabe (33) e guselcumabe (34).

Estes medicamentos revolucionaram o tratamento da psoríase, com o surgimento de terapias cada vez mais efetivas, como guselcumabe e ixekizumabe, que chegam a taxas de PASI 75 de 90% ou mais (35). Além disso, nos últimos anos vêm surgindo terapias biológicas cada vez mais convenientes para o paciente, com administrações subcutâneas e intervalos com meses de diferença na fase de manutenção, como guselcumabe e ustekinumabe (28–34).

**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS:** Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança dos biológicos em comparação com medicamentos sistêmicos convencionais no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. No total, cinco metanálises em rede foram selecionadas. No geral, os tratamentos biológicos com anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, e anti-TNF alfa demonstraram eficácia (PASI 75, PASI 90, DLQI e PGA) significativamente superior em comparação com os agentes sistêmicos convencionais (36) (37) (38) (39) (40). As proporções de eventos adversos graves (EAG) entre os agentes convencionais e biológicos foram comparáveis (39). Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas entre os biológicos e metotrexato em relação a todos os EAs, infecção, nasofaringite e cefaleia (40).

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Atualmente, os medicamentos biológicos já constam no rol da ANS para o tratamento de pacientes com artrite psoriática (41), o que significa que mais de um terço dos pacientes com psoríase já são assistidos (42). Entretanto, ainda

existe uma parcela de pacientes graves sem artrite psoriática como comorbidade, que não respondem ou são intolerantes aos medicamentos sistêmicos convencionais e que não possuem acesso a alternativas terapêuticas eficazes.

Um conjunto de evidências consistentes e com alta qualidade demonstram que os medicamentos biológicos elevaram o padrão de tratamento da doença a um novo patamar (36–40). Além disso, são medicamentos que apresentam um bom perfil de tolerabilidade, com segurança satisfatória em longo prazo (36,39,40). Devido a essas evidências robustas a favor dos medicamentos biológicos, estes são recomendados por diversas diretrizes de tratamento (43–48), inclusive pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (18) e pelo Ministério da Saúde (49).

Os medicamentos biológicos, apesar de possuírem maiores custos de aquisição, são clinicamente mais efetivos, conseguindo desonerar uma parcela dos recursos gastos com outros procedimentos (14,15). Estes benefícios foram considerados por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde (50–57), incluindo a CONITEC (49), que recomendaram o uso de medicamentos biológicos para pacientes com psoríase, considerando aspectos clínicos e econômicos.

## 1. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 1.1 Descrição Geral da Doença

A psoríase é uma doença sistêmica, imunomediada, de caráter crônico e inflamatório, não contagiosa, com períodos de agudização e remissão, que apresenta manifestações cutâneas, que sofre influência de fatores genéticos e ambientais (1).

O sistema imunológico possui um papel proeminente em seu desenvolvimento e o fenótipo clínico mais frequente da doença é a psoríase em placas (1). Esta é caracterizada por placas escamosas eritematosas, bem delimitadas com padrões variáveis e distribuições por diversas áreas corporais (58). A doença afeta homens e mulheres de todas as idades, independentemente da origem étnica (1,59).

A psoríase é associada a diversas comorbidades, inclusive com maior mortalidade devido a doenças cardiovasculares, hepáticas e neoplasias (7,10). A doença tem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, impõe um grande ônus físico, emocional e social na vida dos pacientes e, conseqüentemente, um alto custo para os sistemas de saúde (4,8,59).

Em 2014, na 67ª Assembleia Mundial da Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), os Estados Membros reconheceram a psoríase como uma doença não transmissível séria e adotaram a resolução WHA 67.9 (59), que destacou que muitas pessoas no mundo sofrem sem necessidade com a psoríase em virtude do diagnóstico incorreto ou tardio, de opções de tratamento inadequadas e do acesso insuficiente aos cuidados, bem como em virtude da estigmatização social. Os países se comprometeram a buscar esforços multilaterais para melhorar os cuidados de saúde e a inclusão social dos indivíduos com psoríase na sociedade (59).

### 1.2 Epidemiologia

#### 1.2.1 Epidemiologia no Mundo

Estima-se que a psoríase acometa entre 2% e 3% da população mundial (1,2), o que a torna um problema sério, com no mínimo 153 milhões de pessoas afetadas mundialmente (60). Uma revisão sistemática conduzida por Michalek e colaboradores (2017) encontrou que a prevalência da doença varia consideravelmente dependendo da

região geográfica (16). A prevalência em adultos encontrada pelos autores variou de 0,51% nos Estados Unidos a 11,43% na Noruega (16). Estes dados estão consistentes com os encontrados por uma revisão sistemática em 2013, que encontrou variações de 0,91% nos Estados Unidos a 8,5% na Noruega (61). Jacobson et al (2011) encontraram uma relação positiva entre o nível de latitude e a prevalência da psoríase, provavelmente devido ao nível de exposição ultravioleta (62).

Alguns dados apontam uma tendência de crescimento da psoríase em diversos países. O Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição nos Estados Unidos indicou um aumento na prevalência de 1,62% para 3,10% de 2004 a 2010 (63,64). A prevalência na Espanha em 1998 foi de 1,43% (65), enquanto 15 anos depois foi de 2,31% (66). Um estudo de base populacional na Noruega de seguimento de 30 anos (1979-2008) mostrou que a prevalência auto relatada cresceu de 4,8% para 11,4% (67).

Embora a psoríase possa atingir pessoas de qualquer faixa etária, a doença é menos comum em crianças do que em adultos (61). Na revisão sistemática de Michalek et al. (2017) a prevalência em crianças variou de 0% a 1,37% (16). Alguns dados apontam que parece haver dois picos de início da doença: com 20 e 50 anos (61).

De acordo com as evidências atuais, parece não haver predileção de gênero para psoríase (61,63). Quanto à etnia, os estudos mostram que a psoríase afeta grupos étnicos/raciais diversos, sendo mais frequente em indivíduos de ancestralidade europeia, seguidos por negros e pessoas de origem hispânica (63,68,69).

### 1.2.2 Epidemiologia no Brasil

No Brasil, dados de base populacional sobre a epidemiologia da psoríase ainda são escassos. O estudo mais consistente até o momento, foi produzido por Romiti e col. (2017) através de uma pesquisa por telefone entre outubro de 2015 e janeiro de 2016, que incluiu 26 capitais brasileiras (3). Um total de 3.002 residências e 8.947 habitantes foram investigados. A psoríase foi relatada por 117 pessoas (1,31%); dentre esses, 50,4% eram homens e a média de idade foi de 52 (Desvio Padrão [DP] 19,4) anos (3).

Esses dados são coerentes com os encontrados por um estudo de menor escala, conduzido por Ishiy e col. entre 2012 e 2013 (70). Os autores encontraram uma prevalência de 1,2% de psoríase em trabalhadores adultos de um campus universitário em Botucatu, São Paulo (70).

No estudo de Romiti et. al (2017), os autores relataram a prevalência da doença entre as diferentes áreas geográficas brasileiras. Os resultados mostraram que as

regiões sul e sudeste apresentaram as maiores prevalências (1,86% e 1,88%, respectivamente) e a menor prevalência foi encontrada na região norte (0,92%) (3) (Tabela 1).

**Tabela 1. Prevalência de psoríase entre as regiões demográficas do Brasil.**

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

<sup>a</sup> Média (desvio padrão) em anos

<sup>b</sup> (Intervalo de confiança 95%)

Fatores como ancestralidade étnica, número de dermatologistas por habitantes e irradiação solar também foram explorados nas análises de Romiti e colaboradores (2017). A análise multivariada apontou que o número de dermatologistas e a quantidade de irradiação solar estão associados com a maior prevalência da doença. Em relação à etnia, a ancestralidade europeia foi associada à maior probabilidade de possuir a doença em relação à ameríndia (3) (Tabela 2).

**Tabela 2. Prevalência da psoríase de acordo com a etnia, número de dermatologistas e irradiação solar**

| Fatores                                  | Análise bivariada   |                 | Análise multivariada |             |
|--|---------------------|-----------------|----------------------|-------------|
|  | Coeficiente $\beta$ | p-valor         | Coeficiente $\beta$  | p-valor     |
| Ancestralidade                           |                     |                 |                      |             |
| Europeia por ameríndia                   | 0,10                | 0,47            | 0,03                 | <b>0,04</b> |
| Europeia por africana                    | -0,01               | 0,94            | -0,10                | 0,09        |
| Dermatologistas (por 100 mil habitantes) | 0,29                | <b>&lt;0,01</b> | 0,29                 | <b>0,01</b> |
| Irradiação solar (MJ/m <sup>2</sup> /d)  | -0,11               | 0,07            | -0,15                | <b>0,02</b> |

MJ: Megajoule

Valores em negrito indicam  $p < 0,05$

P(modelo) = 0,01; P(constante) < 0,01; AIC

Os autores comentam que a variabilidade entre as diferentes regiões brasileiras reflete a gama de latitudes existentes no país, bem como composição étnica caracterizada pela colonização em diferentes regiões do país: predominância da Europa no sul e sudeste e um maior componente ameríndio na região norte (3).

Por fim, os autores realizaram uma análise em relação aos fatores gênero e idade; em relação ao primeiro, não houve diferenças quanto à prevalência, mas foram encontrados mais casos da doença proporcionalmente ao aumento da idade (3).

### 1.3 Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da psoríase ainda não é totalmente esclarecida, mas atualmente é amplamente aceito que esta é uma doença multifatorial, sendo desencadeada pela combinação de fatores imunológicos, genéticos e ambientais (71).

#### 1.3.1 *Imunopatologia*

Um conjunto de estudos aponta que as células T são um mediador importante da doença (71–73). As alterações epidérmicas observadas na psoríase são provocadas por uma resposta inflamatória primária, que leva à ativação de mecanismos imunológicos inatos e adquiridos, e processos inflamatórios secundários, que levam ao recrutamento de células inflamatórias para as lesões. Essa interação entre múltiplas células induz a proliferação de queratinócitos anormalmente rápida e sem ocorrência da sua maturação completa, bem como alterações vasculares, que resultam no espessamento acentuado e descamação da pele (73).

Em indivíduos geneticamente susceptíveis, os fatores de risco ambientais desencadeiam a resposta imune, onde as células T naive são ativadas por células apresentadoras de antígenos na epiderme, especialmente células de Langerhans. As células apresentadoras de antígeno também podem liberar citocinas, como interleucinas IL-12 e IL-23, que promovem células T naive para se diferenciarem em células T *helper* (Th1, Th17 e Th22) (71,72).

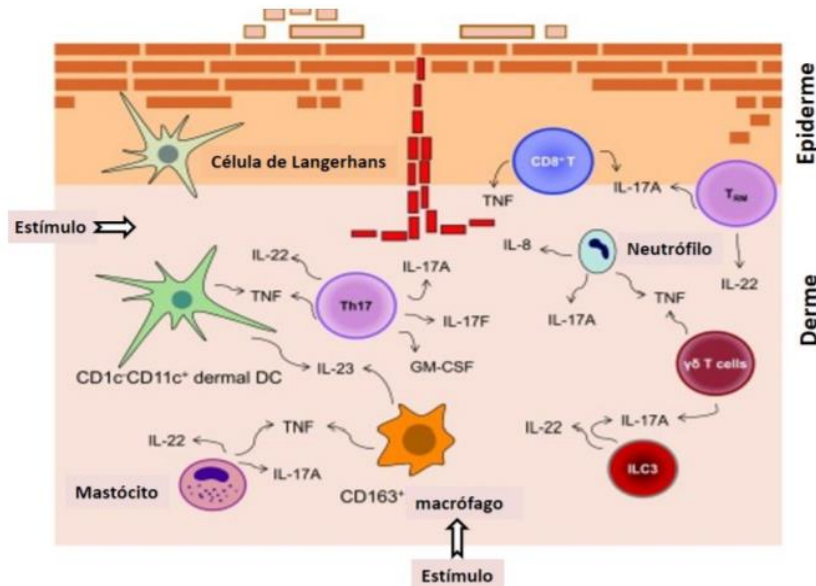
As células T diferenciadas migram até a pele inflamada onde secretam mediadores inflamatórios: IL-17 e IL-23 por parte dos linfócitos Th17, IL-22 por parte dos linfócitos Th22, interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e IL12 por parte dos linfócitos Th1 e TNF $\alpha$ , que não está associado a um tipo específico de linfócito Th (1). O IFN- $\gamma$  induz a expressão de moléculas co-estimulatórias nas células dendríticas e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) nos queratinócitos, estimula a liberação do TNF $\alpha$  dos macrófagos, inibindo assim a apoptose dos queratinócitos. A IL-17 influencia a expressão de citocinas como o TNF $\alpha$  e ICAM-1, aumenta a expressão de quimiocinas nos queratinócitos e reduz a expressão de moléculas de adesão celular. A IL-22 também promove a proliferação de



queratinócitos. Essas alterações conduzem às manifestações típicas da doença: desregulação epidermal com acantose e paraceratose (71,72).

A Figura 1 apresenta um esquema ilustrativo que procura reunir resumidamente os elementos chave envolvidos na patogenia da psoríase, que foram anteriormente apresentados.

**Figura 1. O microambiente da placa psoriática**



Fonte: Ferreira, J. (2018)(74)

### 1.3.2 Predisposição Genética

A compreensão atual da influência genética na psoríase é fundamentada em estudos realizados em diferentes populações ao redor do mundo, em famílias afetadas e em gêmeos (75). Alguns estudos demonstram que aproximadamente 35% dos pacientes com psoríase possuem um histórico familiar da doença (76,77). Em um estudo de base familiar foi encontrado que em indivíduos que possuem os dois pais afetados pela psoríase, o risco de desenvolver a doença é de 50% (75).

Vários antígenos leucocitários humanos (HLA) são atribuídos ao desenvolvimento da psoríase: HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-DR4, HLA-DR-7 e HLA-Cw6, sendo este último o mais estudado até o momento, estando presente em mais de 90% dos casos de psoríase do tipo I (início precoce) e confere um risco 13 vezes superior de desenvolver psoríase (78,79).

Através da análise genética molecular, já foram identificados 9 *loci* de susceptibilidade para a psoríase (PSORS 1-9), localizados no cromossomo 6. Esses



loci expressam vários genes relacionados com mecanismos de imunidade inata e adquirida, endossando a relação entre os fatores genéticos e as alterações do sistema imune na patogênese da psoríase (73,79). Dentre esses, o PSORS 1 parece ser o mais relevante, sendo responsável por até 50% da contribuição genética da psoríase (79).

## 1.4 Fatores de Risco

### 1.4.1 *Estresse psicológico*

O estresse e as alterações do sistema nervoso parecem ser fatores associados a um maior risco para a manifestação da psoríase e contribui para a exacerbação desta (79). Na pele, o estresse ativa as células dendríticas, levando à liberação de neuromediadores e catecolaminas, contribuindo para a exacerbação de doenças dermatológicas (80).

Uma disfunção emocional como uma angústia psicológica, muitas vezes é relatada pelo paciente psoriático como responsável pelo aparecimento ou agravamento da doença (81). Os estudos que investigaram essa relação revelam que 31-88% dos pacientes referiram a exacerbação da psoríase em épocas de estresse (82–84).

### 1.4.2 *Infecções*

As infecções são um fator desencadeante ou de exacerbação da psoríase em 15% a 76% dos casos. As infecções por *streptococcus* vêm sendo associadas com a ocorrência de psoríase, especificamente psoríase gutata. Embora geralmente ocorra após a infecção de garganta, a psoríase também pode ocorrer após episódios de vulvovaginite e infecções perianais (85).

Outro tipo de infecção que vem sendo estudada é a do vírus HIV, que parece estar relacionada com o agravamento da psoríase. Os subtipos de psoríase mais frequentemente encontrados em pacientes portadores do vírus HIV são gutata, inversa e eritrodérmica (85).

### 1.4.3 *Medicamentos*

Alguns medicamentos vêm sendo associados à indução ou agravamento da psoríase, em particular, lítio,  $\beta$ -bloqueadores, antimaláricos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (86).

A hipótese atualmente descrita na literatura em relação ao lítio é que este induz à psoríase através da interface com os canais de cálcio intracelulares, afetando, portanto, a proliferação e diferenciação de queratinócitos (85).

Entretanto, as razões para a maioria das associações com os demais medicamentos permanecem desconhecidas e consideram a influência de características individuais, como fatores genéticos e ancestralidade étnica (86).

#### *1.4.4 Obesidade, Álcool e Tabagismo*

A obesidade é uma condição de inflamação crônica de baixo grau, que pode contribuir para o início da psoríase ou exacerbação da doença já existente (85).

O tabagismo e o consumo de álcool também vem sendo descritos como fatores com correlação positiva com a psoríase. Apesar de alguns estudos terem encontrado essas associações (87,88), o conjunto de evidências atualmente disponíveis ainda não permite estabelecer uma relação causal (85).

### **1.5 Classificações**

A psoríase pode ser classificada segundo a idade de aparecimento, morfologia das lesões e gravidade da doença, entretanto, todos os tipos apresentam a lesão de pele, o prurido e a descamação como características em comum (89,90).

#### *1.5.1 Quanto à idade de início*

Existem dois tipos de psoríase classificados em relação à idade de aparecimento da doença: tipo 1 e tipo 2. A psoríase do tipo 1 aparece em uma idade jovem, geralmente tem uma história familiar positiva da doença e um gene associado, como HLA-Cw6. Já as pessoas com psoríase tipo 2 ou tardia geralmente não têm histórico familiar ou associação genética. Há uma falta de consenso sobre a faixa etária exata para cada tipo, mas uma primeira ocorrência de psoríase com mais de 40 anos certamente é classificada como tipo 2 (89). O tipo 1 corresponde a 75% dos casos da doença (90).

#### *1.5.2 Quanto à morfologia*

A classificação fenotípica segundo a morfologia das lesões é a mais utilizada, pois tem como base o diagnóstico. Apesar de haver diversos padrões de apresentação,

a mesma pessoa pode apresentar concomitantemente diferentes tipos de psoríase e pode haver evolução de um padrão para outro mais grave (58).

#### 1.5.2.1 Psoríase em placas

A psoríase em placas (também chamada de psoríase vulgar) é a forma clínica mais comum da doença, acometendo aproximadamente 80% dos casos (5). . Caracteriza-se por placas eritematosas, bem definidas, de vários tamanhos, habitualmente recobertos por descamação prateada, podendo ser localizada no tronco, cotovelos e joelhos, distribuindo-se frequentemente de forma simétrica (91).

A psoríase do couro cabeludo é uma variante da psoríase em placas, de incidência majoritária no couro cabeludo, que ultrapassa a linha de implantação do cabelo e atinge a zona posterior das áreas auriculares (92).

Outra variante da psoríase em placas é a psoríase ungueal, na qual as unhas sofrem um processo de hiperqueratose, conduzindo à alteração da pigmentação, onicólise e fragmentação (92).

#### 1.5.2.2 Psoríase gutata

Esse tipo de psoríase é mais comum em crianças e adultos jovens. As lesões aparecem de forma repentina, com a aparência de pequenas gotas no tronco, braços e coxas (bem próximas aos ombros e quadril). Essa forma é geralmente manifestada após infecções por *streptococcus* e associada com o gene HLA-CW6. Com a regressão da infecção, as lesões geralmente desaparecem espontaneamente (91,93).

#### 1.5.2.3 Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica é caracterizada por lesões generalizadas em 75% ou mais da área corporal. É o tipo menos comum das variantes, mas apresenta elevada gravidade. As lesões são predominantemente eritematosas e de aspecto descamativo. Esta descamação implica na queda de porções maiores de pele, em vez de pequenas escamas como na psoríase em placa (91,93).

#### 1.5.2.4 Psoríase palmoplantar

Nesse tipo de psoríase, as lesões aparecem como fissuras nas palmas das mãos e sola dos pés, causando dor. Nem sempre apresenta eritema, mas quando presente aparece como uma lesão de coloração rosa-amarelada (91,93).

#### 1.5.2.5 Psoríase invertida

As lesões desta forma clínica são localizadas nas áreas intertiginosas, ou seja, nas pregas cutâneas, incluindo axilas, virilhas, umbigo, pregas submamárias e interglúteas. As lesões são na maioria, eritematosas, maceradas, exsudativas e raramente descamam, devido aos níveis elevados de umidade nessas áreas do corpo (91–93).

#### 1.5.2.6 Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa é uma forma rara e grave da psoríase, caracterizada pela presença de erupções estéreis (sem infecção). As pústulas podem se apresentar apenas em uma região (psoríase pustulosa localizada), usualmente nas palmas e plantas (psoríase pustulosa palmoplantar) ou ainda serem distribuídas por todo o corpo (psoríase pustulosa generalizada) (18).

### 1.5.3 Quanto à gravidade

A classificação da psoríase em função da gravidade ainda não está estabelecida de forma uniforme. De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), o conceito de gravidade da psoríase depende do observador, sendo subjetiva, porém busca somar elementos objetivos (18).

Na prática clínica a avaliação da atividade da doença é realizada a partir das percepções do médico e do paciente (94). Esta abordagem integrada é importante, pois nem sempre o impacto psicossocial da doença é proporcional à apresentação desta (95,96).

Existem vários instrumentos que avaliam a extensão e gravidade da doença. Historicamente essas ferramentas eram mais utilizadas no contexto de estudos clínicos (94), entretanto, nos últimos anos vêm sendo cada vez mais integradas à prática clínica, auxiliando a tomada de decisão terapêutica e o acompanhamento do paciente a partir de uma avaliação mais objetiva (97,98). Alguns dos principais índices de avaliação da doença estão descritos a seguir.

#### 1.5.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

O PASI é o instrumento mais utilizado para a avaliação da psoríase (99). O PASI combina a avaliação de intensidade e a extensão da doença em um escore único. Nessa

avaliação as áreas corporais são divididas em quatro regiões: cabeça, braços, tronco e pernas (Tabela 3 e Tabela 4). Cada uma dessas áreas é avaliada separadamente em relação aos eritemas, infiltração e o grau de descamação e depois os pontos são combinados em um escore que varia de 0 a 72, onde quanto maior o escore maior a gravidade da doença (99).

**Tabela 3. Classificação da gravidade da psoríase de acordo com o PASI**

| Extensão          | Índice de gravidade  |                   |                   |
|-------------------|--|-------------------|-------------------|
| 0 (ausente)       | <b>Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação</b> |                   |                   |
| 1 (abaixo de 10%) | Eritema  | Infiltração       | Descamação        |
| 2 (10-30%)        | 0 (ausente)  | 0 (ausente)       | 0 (ausente)       |
| 3 (30-50%)        | 1 (leve)   | 1 (leve)          | 1 (leve)          |
| 4 (50-70%)        | 2 (moderado)   | 2 (moderado)      | 2 (moderado)      |
| 5 (70-90%)        | 3 (intenso)  | 3 (intenso)       | 3 (intenso)       |
| 6 (acima de 90%)  | 4 (muito intenso)  | 4 (muito intenso) | 4 (muito intenso) |

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2013 (100)

**Tabela 4. Cálculo do PASI**

| Região  | PSC* | Extensão**<br>[E] | Índice de<br>gravidade** [IG] | Índice PASI da região<br>[PSC] x [E] X [IG] |
|---|------|-------------------|-------------------------------|---|
| <b>Cabeça</b>                                     | 0,1  |                   |                               |   |
| <b>Tronco</b>                                     | 0,2  |                   |                               |   |
| <b>Membros superiores</b>                         | 0,3  |                   |                               |   |
| <b>Membros inferiores</b>                         | 0,4  |                   |                               |   |
| <b>PASI total (soma PASI de todas as regiões)</b> |      |                   |                               |   |

PASI: Psoriasis Area Severity Index; PSC: Porcentagem da superfície corporal

Nota: \*Valores fixos do PSC que cada região representa (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%) \*\* Baseado na Tabela 3

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2013 (100)

O PASI também é utilizado para o acompanhamento da eficácia terapêutica, onde avalia-se a porcentagem de melhora em relação ao *baseline*. Os percentuais avaliados são 50% (PASI 50), 75% (PASI 75), 90% (PASI 90) e 100% (PASI 100) de redução no escore PASI. O PASI 75 vem sendo utilizado como desfecho principal na maioria dos estudos clínicos de psoríase há muitos anos (100). Entretanto, conforme surgem terapias mais eficazes, vem crescendo a importância do desfecho PASI 90. Alguns autores argumentam que este deveria representar o novo padrão-ouro para

mensurar a eficácia dos tratamentos de psoríase, tendo em vista as mudanças nos paradigmas da doença (101,102).

### 1.5.3.2 Body Surface Area (BSA)

Na avaliação de BSA considera-se que um palmo da mão do paciente seja equivalente a 1% da superfície corporal. De acordo com a classificação adotada pela *National Psoriasis Foundation*, na psoríase leve as lesões afetam menos de 3% da área de superfície corporal, na psoríase moderada ocorre comprometimento de 3%-10% e na forma grave mais de 10% do corpo (103).

Uma das principais limitações desse instrumento é avaliar unicamente a extensão das lesões e não considerar o grau de intensidade da inflamação (58).

### 1.5.3.3 Physician Global Assessment (PGA)

O PGA é uma avaliação média de todas as lesões psoriáticas, baseada em endureção/ infiltração, eritema e descamação. Esse instrumento não avalia a extensão da área corporal ou os locais afetados pela doença. As impressões do médico são avaliadas em uma escala de 0 a 7 (104) (Tabela 5).

**Tabela 5. Classificação da gravidade da psoríase de acordo com o PGA**

| Escore | Classificação    | Descrição   |
|--------|------------------|---|
| 0      | Ausente          | Sem sinal de psoríase (hiperpigmentação pós-inflamatória pode estar presente) |
| 1      | Quase ausente    | Estado intermediário entre leve e ausente                                     |
| 2      | Leve             | Elevação de placas, descamação e/ou eritemas leves                            |
| 3      | Leve à moderada  | Estado intermediário entre moderada e leve                                    |
| 4      | Moderada         | Elevação de placas, descamação e/ou eritemas moderados                        |
| 5      | Moderada a grave | Elevação de placas, descamação e/ou eritemas marcantes                        |
| 6      | Grave            | Elevação de placas, descamação e/ou eritemas muito marcantes                  |

Fonte: Adaptado de Bonifati et al, 2011 (104)

### 1.1.1.1 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

O DLQI é um questionário de 10 itens que avalia a qualidade de vida dos pacientes com doenças dermatológicas. Esse instrumento possui seis subescalas: sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola, relacionamentos pessoais e satisfação com o tratamento (58). O DLQI fornece uma pontuação máxima

de 30, com escore inversamente proporcional à qualidade de vida. Uma classificação de acordo com a pontuação é utilizada (58) (Tabela 6).

A diferença mínima clinicamente importante varia entre os estudos; no entanto, uma melhoria de pelo menos cinco pontos é um desfecho frequentemente utilizado (105).

**Tabela 6. Classificação da qualidade de vida da psoríase de acordo com o DLQI**

| Escore | Descrição                                       |
|--------|---|
| 0-1    | Sem efeito na vida do indivíduo                 |
| 2-5    | Pequeno efeito na vida do indivíduo             |
| 6-10   | Efeito moderado na vida do indivíduo            |
| 11-20  | Efeito grande na vida do indivíduo              |
| 21-30  | Efeito extremamente grande na vida do indivíduo |

Fonte: Elaboração própria a partir de Flytström, 2012 (58)

Apesar de não haver um consenso quanto à classificação da gravidade da doença, um critério que vem sendo bastante utilizado é a “Regra dos 10” (18,43). Esse método estabelece que a psoríase grave é aquela onde os escores de DLQI, BSA ou PASI forem maiores que 10 (106). Utilizando esse critério, Romiti e colaboradores conduziram um estudo observacional (APPISOT) envolvendo 1125 pacientes brasileiros com psoríase, onde encontraram que 18,2% dos pacientes apresentavam psoríase moderada a grave (4).

## 1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase é baseado na história, quadro clínico e, nos quadros menos típicos, no exame histopatológico. A psoríase pertence ao grupo de doenças de pele chamadas eritêmato-escamosas e compartilha um quadro clínico bem semelhante a de outras doenças de pele (107). Desta forma, a SBD propõe o diagnóstico diferencial, dependendo de cada forma clínica, como descrito na tabela abaixo (18).

**Tabela 7. Diagnóstico diferencial das formas clínicas da psoríase**

| Forma clínica      | Diagnóstico diferencial  |
|--------------------|--|
| Psoríase em placas | Dermatite atópica, dermatite irritativa, linfoma cutâneo de células T, pitiríase rubra pilar, dermatite seborreica, doença de Bowen, erupção por drogas, eritema anular centrífugo, líquen plano, líquen simples crônico, lúpus eritematosos subagudo, pitiríase rósea, sífilis, <i>tinea corporis</i> |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Psoríase gutata                 | Pitiríase rósea, sífilis secundária, erupção por drogas, pitiríase liquenóide, papulose linfomatóide, linfoma cutâneo de células T |
| Psoríase pustulosa localizada   | Erupção pustulosa por drogas, eczema disidrótico, dermatose pustulosa subcórnea  |
| Psoríase pustulosa generalizada | Erupção pustulosa por drogas, dermatose pustulosa subcórnea, septicemia por gram negativos   |
| Psoríase eritrodérmica          | Erupção por drogas, dermatite eczematosa, micose fungóide, pitiríase rubra pilar, pênfigo foliáceo                                 |
| Psoríase invertida              | Dermatite seborreica, eczemas e micoses superficiais   |

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012 (18)

## 1.7 Comorbidades

Por ser uma doença sistêmica, a psoríase possui uma variedade de comorbidades associadas. Estima-se que 73% dos pacientes com psoríase apresentem, pelo menos, uma comorbidade (6), que vão desde o comprometimento articular (artrite psoriática) a doenças cardiometabólicas e neoplasias (6,7).

Além das comorbidades mais frequentemente estudadas, que serão mais detalhadamente descritas a seguir, a psoríase também vem sendo associada com uveíte, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), apneia do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), osteoporose, doença de Parkinson, doença celíaca, disfunção erétil, abuso de álcool e tabagismo (7,108).

### 1.7.1 Artrite psoriática

A artrite psoriática (ou psoriásica) é uma inflamação articular crônica, associada à psoríase. Dentre suas manifestações clínicas, destacam-se acometimentos articulares periférico e axial, entesites, tenossinovites e dactilites (100).

A prevalência da artrite psoriática aumenta com a maior gravidade e duração da psoríase, no entanto, a gravidade da doença de pele não é necessariamente associada à gravidade da doença articular (7). Em 2015, um estudo observacional conduzido por Ranza e colaboradores demonstrou que 33% dos pacientes brasileiros com psoríase possuem artrite psoriática (42).



### 1.7.2 Doença Intestinal Inflamatória (DII)

Pacientes com psoríase têm um risco quase três vezes maior de desenvolver doença de Crohn, quando comparados com a população em geral (109,110). Binus et al. (2012) relataram que pacientes com psoríase e DII concomitante têm maior taxa de comorbidades (artrite soronegativa, tireoidite, diabetes e linfoma) do que pacientes com psoríase, o que poderia ser explicado por vias inflamatórias comuns e riscos genéticos compartilhados (111).

Fatores genéticos também estão envolvidos nesta associação. A suscetibilidade individual à psoríase, doença de Crohn e colite ulcerativa foi localizada em locos cromossômicos próximos. Em um estudo recente, sete loci de suscetibilidade compartilhados por psoríase e doença de Crohn foram identificados (112).

### 1.7.3 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica pode ser definida como obesidade central e a presença de dois ou mais componentes: 1. Triglicérides elevados ou história de tratamento para essa anormalidade lipídica; 2. Redução do colesterol HDL ou história de tratamento para essa anormalidade lipídica, 3 Aumento da pressão arterial ou tratamento de hipertensão previamente diagnosticada, 4. Nível de glicose no jejum aumentado ou diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticado (58).

Esta condição é frequentemente observada em pacientes com psoríase (58). Uma metanálise de 12 estudos observacionais encontrou um *Odds Ratio* (OR) de 2,26 (Intervalo de Confiança [IC] 95% 1,70 – 3,01) para associação entre psoríase e síndrome metabólica (113). Alguns estudos apontam que não só a síndrome metabólica, como também seus componentes individuais são associados à psoríase (113,114).

### 1.7.4 Obesidade

Como descrito anteriormente, a obesidade vem sendo investigada como um fator de risco para a psoríase. Desta forma, a obesidade pode desempenhar um papel desencadeador da doença, mas também ser uma consequência desta, devido à concomitância com doenças metabólicas, aliada à perda de qualidade de vida e consequente maus hábitos alimentares desses pacientes (108).

Alguns estudos demonstram uma relação positiva entre a gravidade da psoríase, a obesidade e os maiores valores de Índice de Massa Corporal (IMC) (115,116). No

Brasil, o estudo APPISOT demonstrou que mais de um terço dos pacientes psoriáticos estavam ou acima do peso (36,4%) ou obesos (37,1%) (4).

### **1.7.5 Dislipidemia**

Alguns estudos demonstram que a dislipidemia pode ser mais prevalente entre os pacientes com psoríase (7). Em uma revisão sistemática, 80% dos estudos incluídos encontraram associações significativas entre psoríase e dislipidemia com OR variando de 1,04 a 5,55 (117).

Apesar dos mecanismos que levam a esta associação não estarem totalmente claros, algumas técnicas de teste lipídico demonstraram um perfil lipídico mais aterogênico e diminuição da capacidade de efluxo de colesterol e níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) entre pacientes com psoríase (118,119).

### **1.7.6 Hipertensão**

A hipertensão é mais prevalente entre pacientes com psoríase comparados à população geral (7). Uma metanálise de 24 estudos observacionais encontrou um OR agrupado para a associação entre psoríase e hipertensão de 1,58 (IC 95% 1,42-1,76) (120). A probabilidade de hipertensão entre os pacientes com psoríase aumentou com a maior gravidade da doença com OR de 1,30 (IC 95 % 1,15–1,47) para psoríase leve e 1,49 (IC 95% 1,20–1,86) para psoríase grave.

### **1.7.7 Outras Doenças Cardiovasculares**

Vários estudos epidemiológicos vêm abordando por décadas a relação da psoríase com as doenças cardiovasculares e atualmente as evidências desta relação já estão bem estabelecidas, principalmente para doenças como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) (7,121–124). Uma metanálise de 14 coortes identificou que o risco relativo (RR) de doenças cardiovasculares em indivíduos com psoríase grave em relação à população geral foi de 3,04 (IC 95% 0,65-14,35) para infarto do miocárdio e 1,59 (IC 95%: 1,34-1,89) para AVC (125).

A principal hipótese para essa associação é que a inflamação crônica que ocorre no paciente psoriático é mais do que superficial e resulta em uma “marcha psoriásica” que aciona mecanismos sistêmicos que são compartilhados com outras doenças inflamatórias crônicas, incluindo a aterosclerose (126).

### **1.7.8 Diabetes**

A psoríase está associada a um maior risco de diabetes, independente dos fatores de risco tradicionais (tabagismo, abuso de álcool, obesidade, hipertensão, dislipidemia). Uma metanálise de cinco estudos de coorte avaliando o risco de diabetes entre pacientes com psoríase encontrou um risco 27% maior nestes pacientes (RR 1,27; IC 95% 1,16-1,40) (127). Sugere-se que o risco de diabetes e a probabilidade de resistência à insulina e complicações diabéticas aumentam com a maior gravidade da psoríase, independente dos fatores de risco tradicionais (115,128). Além disso, os pacientes diabéticos com psoríase parecem ser mais propensos a necessitar de tratamento farmacológico e de sofrer mais de complicações micro e macrovasculares do diabetes do que os pacientes diabéticos sem psoríase (129).

### **1.7.9 Doença Renal Crônica**

A psoríase moderada a grave pode ser um fator de risco para doença renal crônica e doença renal terminal (7). Os resultados de um estudo conduzido no Reino Unido sugeriram que a psoríase é um fator de risco para doença renal crônica e doença renal terminal, independentemente dos fatores de risco tradicionais, como idade, sexo, IMC, doença cardiovascular, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e medicamentos nefrotóxicos (130). Além disso, as evidências mostram que quanto maior a gravidade da psoríase, maior o risco de associação (7).

### **1.7.10 Neoplasias**

A psoríase pode estar associada a um maior risco de desenvolver neoplasias (7). Ainda não está claro o papel da doença ou das terapias utilizadas nesse processo. Entretanto, alguns dados mostram que os pacientes com psoríase grave têm um risco aumentado em 41% de morrer de malignidade do que os pacientes sem psoríase (131). Alguns estudos vêm focando especificamente no risco de linfoma, onde tem sido encontrada forte associação entre a psoríase e Linfomas cutâneos de células T (risco aumentado em até duas vezes) (132,133).

### **1.7.11 Doenças Psicológicas**

O impacto físico e emocional da psoríase predispõe os pacientes a desenvolver transtornos de humor como depressão, ansiedade e ideação suicida (7). De acordo com

uma metanálise de 98 estudos, conduzida em 2014, a prevalência dos transtornos de humor entre pacientes com psoríase chega a 62% (134). Nesse mesmo estudo foi demonstrado que pacientes com psoríase são 1,6 vezes mais propensos a apresentar depressão (OR agrupado 1,57; IC 95% 1,40-1,76) do que os pacientes sem psoríase (134).

Mais recentemente, a metanálise de Shing e colaboradores (2017) encontrou que pacientes com psoríase são mais propensos a apresentar comportamentos suicidas (combinação de tentativa e suicídios consumados) com um OR combinado de 1,26 (IC 95%, 1,13-1,40). Os dados apontaram que a maior gravidade da doença e idade mais jovem foram associados à maior probabilidade de suicídio (135).

No estudo APPISOT, 39,7% dos pacientes brasileiros com psoríase apresentavam ansiedade e 27,1% depressão, de acordo com a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), uma ferramenta validada e amplamente utilizada para medir esse desfecho clínico (4).

## 1.8 Carga da Doença

### 1.8.1 Carga Humanística

Como descrito na seção anterior, a psoríase está associada a várias comorbidades debilitantes, inclusive com graves distúrbios de humor (7,134,135). Desta forma, não só as lesões físicas (prurido, dor), como também suas repercussões psicológicas afetam de forma significativa a vida dos pacientes (8,59,136).

A psoríase pode afetar os relacionamentos pessoais, na escola ou no trabalho, bem como nas relações sexuais. Os pacientes são frequentemente estigmatizados e excluídos de ambientes sociais. Como resultado, geralmente relatam experiências de solidão, isolamento, sentimentos de desinteresse e frustração (59). Um estudo brasileiro demonstrou que os pacientes com psoríase se privam de atividades de lazer, como ir a festas, praia e piscina, praticar exercícios físicos, ou mesmo cozinhar para familiares e amigos (137). A repetição de palavras que expressam sentimentos negativos, tais como nojo, medo, depressão, isolamento e vergonha, foi frequente em suas falas. Além disso, houve uma grande preocupação em relação ao julgamento da doença como contagiosa, com relatos de preconceito e exclusão (137).

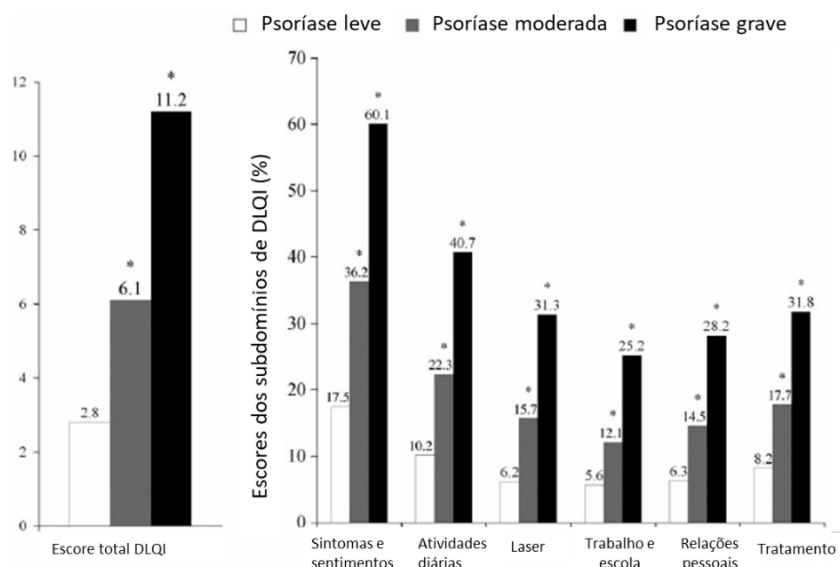
Uma pesquisa da *National Psoriasis Foundation* revelou que 75% dos pacientes afirmam que a psoríase tem um efeito negativo moderado ou grave em suas vidas (8).

Um estudo realizado nos Estados Unidos avaliou quais esferas de vida dos pacientes são mais afetadas. Os resultados mostraram que 98% dos pacientes relataram que a psoríase afetou sua vida emocional, 94% na vida social, 70% na vida familiar, 68% na carreira profissional, 38% no funcionamento físico, 17% na intimidade sexual e 21% em sua vida educacional (136).

Todas essas implicações reduzem a qualidade de vida do paciente psoriático a tal ponto que um estudo conduzido por Rapp e colaboradores encontrou que o impacto da psoríase na qualidade de vida do paciente é semelhante ao de outras doenças crônicas como câncer, artrite, hipertensão, diabetes mellitus e depressão (9).

Correlações significativas vêm sendo encontradas entre a maior gravidade da doença e o maior desconforto e estigmatização dos pacientes (4,138–140). Alguns estudos, inclusive na população brasileira, demonstram que o aumento da gravidade está relacionado ao aumento de prurido, dor, descamação e ônus psicológico, com consequente piora na qualidade de vida (4,138–140). As Figura 2 e Figura 3, do estudo realizado por Korman et al. (2016) mostram os diferentes escores de qualidade de vida conforme a gravidade da doença, medidos tanto através do DLQI quanto através do *EuroQoL 5 Dimension Health* (EQ-5D) (139).

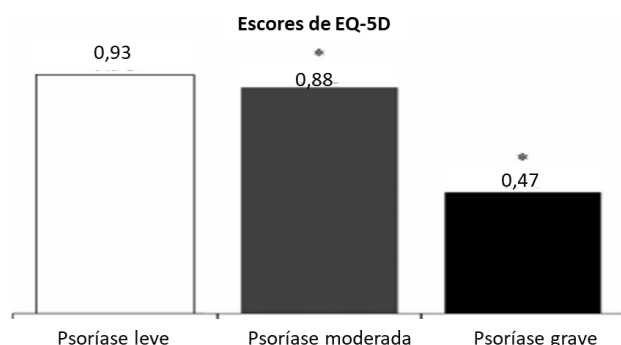
**Figura 2. Escore total e dos subdomínios do DLQI de acordo com a gravidade de psoríase**



\* $p < 0,05$  (significância em relação ao grupo leve, análise univariada). Os escores do DLQI variam de 0 a 30; os subdomínios estão expressos em porcentagens; quanto maior o escore, menor a qualidade de vida.

Fonte: Adaptado de Korman et al (2016) (139)

**Figura 3. Escores do EQ-5D de acordo com a gravidade de psoríase**



\* $p < 0,05$  (significância em relação ao grupo leve, análise univariada). Os escores de EQ-5D variam de 0 a 1; quanto menor o escore, menor a qualidade de vida.

Fonte: Adaptado de Korman et al (2016) (139)

Todavia, a gravidade da doença não é o único determinante da qualidade de vida dos pacientes; alguns dados demonstram que a idade mais jovem, lesões nas unhas, lesões em áreas visíveis como cabeça /pescoço, regiões das mãos e pés, bem como envolvimento de órgãos genitais podem influenciar em uma pior qualidade de vida (141,142).

A grande variedade de comorbidades também contribui para a piora da qualidade de vida dos pacientes com psoríase. Augustin et al. (2017) reportaram dados de uma pesquisa conduzida em cinco países da Europa (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido); os resultados mostraram que as comorbidades cardiovasculares levaram a uma diminuição de 3 pontos ( $p < 0,01$ ) no escore mental e 3,4 pontos no escore físico ( $p < 0,001$ ) do questionário *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) (12).

Além disso, os efeitos sistêmicos da psoríase não implicam somente na menor qualidade de vida dos pacientes, como também na mortalidade. Uma metanálise conduzida por Dhana et al. (2018) envolvendo 299.374 pacientes demonstrou que a psoríase aumenta o risco de mortalidade por todas as causas: RR 1,21 (IC 95% 1,14 – 1,28). Foi também encontrada uma relação direta com a gravidade, sendo o RR de mortalidade por todas as causas de 1,13 (IC 95% 1,09 - 1,16) para psoríase leve e 1,52 (IC 95% 1,35 - 1,72) para psoríase grave (10). Ainda neste mesmo estudo (10) foi encontrado um maior risco de mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes com psoríase grave (RR 1,38; IC 95% 1,09 – 1,74), mas não naqueles com psoríase leve (RR 1,05; IC 95% 0,92 – 1,20), sendo consistentes com estudos anteriores (125,143,144). Já em relação às causas não cardiovasculares, a metanálise encontrou que o risco de mortalidade por doença hepática, doença renal e infecção foi

significativamente aumentado na psoríase, independentemente da gravidade da doença; os maiores riscos encontrados foram para doença renal (RR 2,0; IC 95% 1,34 – 2,99) e doença hepática (RR 2,16; IC 95% 1,37 – 3,40) (10).

### *1.8.2 Carga Econômica*

Como consequência das diversas esferas afetadas na vida do paciente com psoríase, este acaba demandando muitos recursos em saúde; portanto, a doença impõe também um ônus econômico aos sistemas de saúde (11,13,145).

Burgos-Pol e colaboradores (2016) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os custos da psoríase em cinco países europeus: França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido. Como resultado, os autores encontraram que o custo total anual por paciente variou de USD 2.077 a USD 13.132. Os resultados também mostraram que os custos aumentam proporcionalmente à gravidade da doença (145).

Dados similares foram observados pelos autores de um estudo americano conduzido em 2009, os quais identificaram que indivíduos com doença moderada a grave apresentam um custo anual per-capita quase duas vezes maior do que aqueles com psoríase leve (\$ 10.593 vs. \$ 5.011;  $p < 0,0001$ ) (11). Mais recentemente os resultados de um estudo publicado em 2018 endossam esses resultados, demonstrando a relação direta da gravidade da doença com o aumento de custos (13).

O consumo de recursos em saúde relacionados a comorbidades também vêm sendo explorados na literatura. Augustin et al. (2017) relataram que pacientes com comorbidades cardiovasculares demandaram mais visitas ambulatoriais (8,8 vs. 6,9;  $p < 0,05$ ), mais atendimentos emergenciais (0,65 vs. 0,31;  $p < 0,05$ ) e mais hospitalizações (0,61 vs. 0,22;  $p < 0,05$ ) (12). Kimball et al. (2011) também demonstraram que pacientes com comorbidades estão mais propensos a precisar de atendimentos de urgências, bem como hospitalizações e visitas ambulatoriais. Como consequência, esses pacientes incorrem um custo de \$ 2.184 ( $p < 0,001$ ) a mais do que pacientes psoriáticos sem comorbidades (146). Dados do estudo de Feldman et al. (2017) também apontam para essa mesma direção; os autores observaram que a diferença de custo médio direto anual entre pacientes psoriáticos com comorbidades foi quase o dobro do custo dos pacientes sem comorbidades (\$ 17.425,8 vs. \$ 9.544,5) (147). O custo incremental para cada tipo de comorbidade está demonstrado na Tabela 8 (147).



**Tabela 8. Custo anual incremental ajustado de acordo com o tipo de comorbidade**

| Comorbidade                | Custo incremental ajustado (\$) | IC 95% inferior | IC 95% superior |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| Artrite psoriática         | 9.914,3                         | 9.215,8         | 10.612,7        |
| Doença cardiovascular      | 8.275,1                         | 5.900,6         | 7.630,0         |
| Depressão                  | 6.765,3                         | 1.188,2         | 2.081,8         |
| Ansiedade                  | 4.181,2                         | 6.682,3         | 10.090,7        |
| Diabetes                   | 6.911,4                         | 6.271,3         | 7.551,5         |
| Hiperlipidemia             | 1.635,0                         | 6.254,9         | 7.024,3         |
| Hipertensão                | 4.522,3                         | 5.754,1         | 8.255,9         |
| Obesidade                  | 6.564,5                         | 5.419,0         | 7.710,1         |
| Doença cerebrovascular     | 7.005,0                         | 2.950,6         | 5.411,9         |
| Doença vascular periférica | 8.386,5                         | 7.461,2         | 9.089,0         |
| Qualquer comorbidade       | 6.639,6                         | 4.033,5         | 5.011,2         |

IC: Intervalo de Confiança

Fonte: adaptado de Feldman et. al (2017) (147)

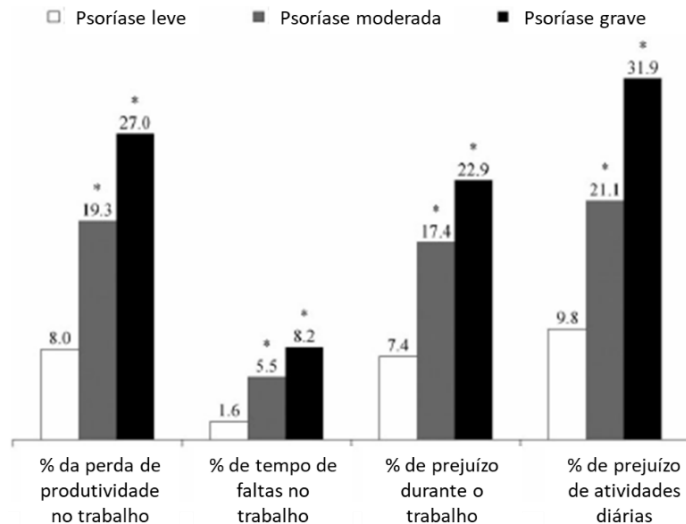
Outro fator que também pode levar a um aumento de custo da doença são complicações como infecções. Através de um modelo de regressão logística, Hsu et al. (2016) observaram que a psoríase foi associada com múltiplas infecções graves, incluindo infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (OR 1,76; IC 95% 1,52 – 2,03), celulite (OR 2,31; IC 95% 3,12-3,30), herpes simples (OR 2,21 IC 95% 1,70-2,89), artrite infecciosa (OR 1,82 IC 95% 1,58 – 2,09), osteomielite (OR 1,31 IC 95% 1,18 – 1,46), meningite (OR 1,31; IC 95% 1,16-1,47), encefalite (OR 1,22; IC 95% 1,02-1,47) e tuberculose (OR 1,34; IC 95% 1,20 – 1,49). Como consequência, as infecções levaram a um maior tempo de hospitalização ( $6,6 \pm 0,1$  dias) e maiores custos (\$ 13.291  $\pm$  \$ 166) quando comparados aos pacientes psoriáticos sem infecções ( $4,6 \pm 0,03$  dias; \$ 11,003  $\pm$  \$ 96;  $p < 0,0001$ ) (148).

A psoríase também está associada a custos indiretos significativos, principalmente porque a doença afeta os indivíduos no auge da idade produtiva (149). No estudo brasileiro APPISOT, 42% dos pacientes com psoríase estavam desempregados (4), enquanto na população geral brasileira a taxa de desocupação é de 12,4% (150). Korman et al. (2016) observaram que a perda de produtividade no trabalho aumenta conforme a gravidade da psoríase (139); os dados do estudo foram medidos através do questionário *Work Productivity and Activity Impairment*



*Questionnaire* (WPAI), onde foram avaliados o impacto no absenteísmo, presenteísmo e nas atividades diárias (Figura 4).

**Figura 4. Escores do WPAI de acordo com a gravidade da psoríase**



\*p < 0,05 (significância relativa ao grupo leve; análise univariada). Os escores varia de 0 a 100%; quanto maior o escore, maior a perda de produtividade

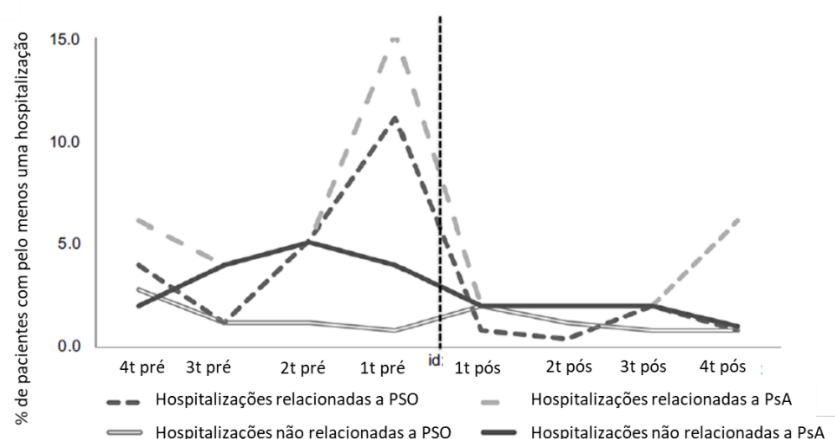
No estudo de Augustin e col. (2017) nota-se que as comorbidades também afetam a perda de produtividade (12). A análise do WPAI mostrou diferenças estatisticamente significativas para presenteísmo e impacto geral no trabalho (cerca de 10% maior em termos absolutos) para pacientes com comorbidades cardiovasculares (12). Estes dados estão consistentes com os achados de Feldman et al. (2017), que demonstrou que a presença de certas comorbidades implicam em maiores custos indiretos; as maiores diferenças de custos médios anuais incrementais foram encontradas para doença cerebrovascular, obesidade, depressão, doença vascular periférica e diabetes (\$ 1.333, \$ 1.195, \$ 996 , \$ 994, e \$ 928 respectivamente) (147).

Sabe-se que nos últimos anos terapias de alto custo foram introduzidas para o tratamento da doença. Por outro lado, essas terapias também são mais efetivas e, desse modo, podem levar a uma economia de outros recursos em saúde. Svedbom e colaboradores (2016) (14) extraíram dados de um registro sueco, em uma análise que incluiu 352 pacientes tratados com biológicos e que tinham pelo menos um ano de seguimento antes da introdução de biológicos. Os autores observaram que entre os 193 pacientes persistentes com biológicos por um ano, o custo anual estimado foi de USD 23.293 (IC 95% 22.372 – 24.199). Estes custos foram parcialmente compensados com economias em custos diretos, variando de USD 1.135 (IC 95% 2.050 – 3.28) a USD 4.422 (IC 95% 6.552 – 2.771), dependendo das suposições adotadas. As estimativas

correspondentes às economias com custos indiretos foram de USD 774 (IC 95% 2.019-535) a USD 1.875 (IC 95% 3.650 – 188) (14).

Os resultados do estudo de Svedbom et al. (2016) (14) estão em linha com os encontrados por Esposti et al. (2018) (15), no qual os pesquisadores conduziram um estudo observacional em cinco unidades de saúde na Itália. Os resultados mostram que após a introdução dos biológicos, a incidência de hospitalização decresceu tanto para psoríase quanto para artrite psoriática (de 12,3% para 3,2% no serviço ambulatorial e de 2,4% para 0,4% na internação convencional) em um período de 12 meses de seguimento. A Figura 5 mostra como as taxas de hospitalização atingiram um pico no trimestre anterior à introdução dos biológicos e depois decresce com a introdução destes.

**Figura 5. Tendências de hospitalização estratificadas por trimestre em pacientes com psoríase e artrite psoriática antes e após a introdução dos biológicos**

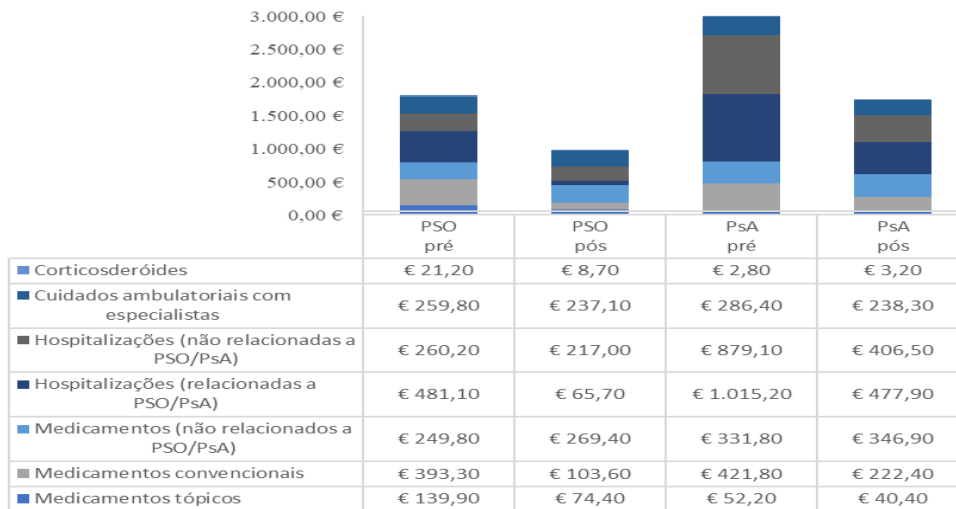


PsA: artrite psoriática; PSO: psoríase; idx: data índice; pré: 12 meses antes da data índice; pós: 12 meses depois da data índice; t: trimestre. Nota: 252 pacientes com psoríase e 99 pacientes com artrite psoriática

Fonte: Adaptado de Esposti et al (2018) (15)

Os resultados também mostraram que excluindo os custos relacionados ao uso de biológicos, as maiores diferenças em termos de custos foram devido a hospitalizações (15) (Figura 6).

**Figura 6. Custos antes e após a introdução dos biológicos**



PsA: artrite psoriática; PSO: psoríase; pré: 12 meses antes da data índice; pós: 12 meses depois da data índice. Nota: 252 pacientes com psoríase e 99 pacientes com artrite psoriática

Fonte: Adaptado de Esposti et al (2018) (15)

Um estudo alemão, conduzido por Steinke e colaboradores (2013) estimou que internar um paciente com psoríase aumentaria os custos diretos em 128% em comparação a trata-lo no serviço ambulatorial. De forma geral, houve um aumento em cinco vezes do custo total de pacientes hospitalizados comparados com os não-hospitalizados (151).

Essas evidências sugerem que, de fato, a efetividade do tratamento em diminuir as lesões de pele bem como a redução de desfechos clínicos desfavoráveis, como hospitalizações e comorbidades, podem alterar significativamente o padrão de consumo de recursos atribuídos à doença.

## 2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA

O tratamento da psoríase busca melhorar as lesões de pele e controlar a doença, reduzindo assim, o número e a gravidade de recidivas, bem como o impacto da doença na qualidade de vida do indivíduo (2,17,18).

A escolha terapêutica é realizada em função de várias características do paciente e da doença, como a idade, o estado geral do paciente, a presença de comorbidades, o fenótipo clínico, a localização e extensão das lesões, gravidade e duração da doença e finalmente do padrão evolutivo e adesão do paciente à terapia proposta (2,17,18).

As opções de tratamento para os pacientes com psoríase moderada a grave incluem fototerapia, medicamentos sistêmicos convencionais e biológicos.

Os medicamentos sistêmicos convencionais mais utilizados incluem o metotrexato, acitretina e ciclosporina. Até vinte anos atrás, as terapias sistêmicas convencionais representavam as melhores alternativas de tratamento para os pacientes com psoríase. Entretanto, seu uso em longo prazo é limitado por eventos adversos significantes, como melhor explorado na próxima seção (2,17,18).

Os medicamentos biológicos revolucionaram o padrão de tratamento da psoríase. Os primeiros medicamentos dessa categoria foram os da classe de anti-TNF alfa, introduzidos para o tratamento da psoríase há 15 anos, como o infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Atualmente, conta-se também com medicamentos com diferentes mecanismos de ação como o ustequinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe e guselcumabe, os quais são inibidores de interleucinas (2,17,18).

## 2.1 Diretrizes de Tratamento Internacionais

Nos guias de tratamento internacionais os medicamentos biológicos possuem a recomendação mais forte para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, apoiada por ensaios clínicos randomizados com evidência de alta qualidade (17,43–46).

Em determinados casos, alguns medicamentos foram recentemente aprovados para o tratamento de psoríase pelas agências regulatórias dos países e, portanto, não são abordados nos guias de tratamento (17).

A

Tabela 9 sumariza as principais recomendações de diretrizes terapêuticas americanas, europeias e canadenses, tanto para os principais medicamentos sistêmicos como para as terapias biológicas.

**Tabela 9. Recomendações de diretrizes internacionais para o tratamento de psoríase com medicamentos sistêmicos convencionais e biológicos**

| Terapia    | Americano (46,48)   | Canadense (43,47)   | Europeu (44,45)   |
|------------|---|---|---|
| <b>MTX</b> | <p>PSO grave, recalcitrante, desabilitante, que não respondeu adequadamente a outras terapias</p> <p><u>Recomendação: B; nível de evidência: II</u></p> | <p>PSO em placas moderada a grave</p> <p><u>Recomendação: B</u><br/><u>Nível de evidência: 1+</u></p> | <p>PSO na fase de indução em longo prazo</p> <p><u>Recomendação: forte</u><br/><u>Nível de evidência: 2</u></p> |

| Terapia    | Americano (46,48)   | Canadense (43,47)  | Europeu (44,45)   |
|------------|---|--|---|
| <b>CSA</b> | <p>PSO grave, recalcitrante, desabilitante, que não respondeu adequadamente a outras terapias</p> <p><u>Recomendação: B; nível de evidência: II</u></p> | <p>PSO em placas moderada a grave</p> <p><u>Recomendação: B</u><br/><u>Nível de evidência: 1++</u></p>   | <p>Terapia de curto-prazo para PSO moderada a grave, não controlados outras terapias</p> <p><u>Recomendação: forte</u><br/><u>Nível de evidência: 2</u></p>   |
| <b>ACI</b> | <p>PSO grave</p> <p><u>Recomendação: B; nível de evidência: II</u></p>  | <p>PSO em placas moderada a grave</p> <p><u>Recomendação: N/D</u><br/><u>Nível de evidência: 1-</u></p>  | <p>Não há uma recomendação contra ou a favor</p>  |
| <b>ADA</b> | <p>PSO moderada a grave</p> <p><u>Recomendação: A; nível de evidência: I</u></p>  | <p>Uso em curto e longo prazo em pacientes com PSO</p> <p><u>Recomendação: ND</u><br/><u>Nível de evidência: curto prazo</u><br/><u>(3 m) 1++</u><br/><u>longo prazo (6m) 2++</u><br/><u>longo prazo (1a) 2+</u></p>               | <p>Terapia de indução para pacientes com PSO em caso de falha ou contraindicação a terapias convencionais</p> <p>A terapia de manutenção deve ser avaliada com a dose mais custo-efetiva</p> <p><u>Recomendação: forte</u><br/><u>Nível de evidência: 1</u></p> |
| <b>ETA</b> | <p>PSO moderada a grave</p> <p><u>Recomendação: A; nível de evidência: I</u></p>  | <p>Uso em curto e longo prazo em pacientes com PSO</p> <p><u>Recomendação: N/D</u><br/><u>Nível de evidência: curto prazo</u><br/><u>(3 m) 1++</u><br/><u>longo prazo (6m) 2++</u><br/><u>longo prazo (1a) 2++</u></p>             | <p>Terapia de indução para pacientes com PSO em caso de falha ou contraindicação a terapias convencionais</p> <p>A terapia de manutenção deve ser avaliada com a dose mais custo-efetiva</p> <p><u>Recomendação: forte</u><br/><u>Nível de evidência: 1</u></p> |
| <b>INF</b> | <p>PSO moderada a grave</p> <p><u>Recomendação: A; nível de evidência: I</u></p>  | <p>Altamente efetivo em episódios graves ou fase aguda da doença</p> <p><u>Recomendação: N/D</u><br/><u>Nível de evidência: curto prazo</u><br/><u>(3 m) 1+</u><br/><u>longo prazo (6m) 1+</u><br/><u>longo prazo (1a) 2++</u></p> | <p>Terapia de segunda linha para a fase de indução e tratamento em longo prazo</p> <p><u>Recomendação: forte</u><br/><u>Nível de evidência: 1</u></p>   |
| <b>UST</b> | <p>Não abordado</p>   | <p>Terapia contínua em longo prazo</p>   | <p>Terapia de segunda linha para a fase de indução e tratamento em longo prazo</p>  |

| Terapia    | Americano (46,48)   | Canadense (43,47)   | Europeu (44,45)   |
|------------|---|---|---|
|            |   | <u>Recomendação: N/D</u><br><u>Nível de evidência: curto prazo</u><br><u>(3 m) 1+</u><br><u>longo prazo (6m) 1+</u><br><u>longo prazo (1a) 1+</u> | <u>Recomendação: forte</u><br><u>Nível de evidência: N/D</u>  |
| <b>SEC</b> | PSO moderada a grave<br><br><u>Recomendação: A; nível de evidência: I</u>   | Uso em curto e longo prazo em pacientes com PSO moderada a grave<br><br><u>Recomendação: N/D</u><br><u>Nível de evidência: 1+</u>                 | Terapia de primeira ou segunda linha para a fase de indução e tratamento em longo prazo<br><br><u>Recomendação: forte</u><br><u>Nível de evidência: N/D</u> |
| <b>GUS</b> | PSO moderada a grave. Também recomendado para PSO no couro cabeludo, ungueal e palmo-plantar<br><br><u>Recomendação: A; nível de evidência: I</u> | Não abordado  | Não abordado  |

ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; CSA: ciclosporina; DLQI: *Dermatology Life Quality Index* ETA: etanercepte; GUS: guselcumabe; INF: infliximabe; IXE: Ixequzumabe; MTX: metotrexato; N/D: não descrito; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; PSO: psoríase; PUVA: psoralenos + ultravioleta A (UVA); SEC: secuquimumabe; UST: ustequimumabe

Nível de evidência do guia americano: I: boa qualidade; II: qualidade limitada.

Recomendação do guia americano: A: recomendação baseada em um nível de evidência consistente e de boa qualidade; B: recomendação baseada em um nível de evidência inconsistente ou de qualidade limitada;

Nível de evidência do guia canadense: 1++: metanálise, revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, com risco de viés muito baixo; 1+: metanálise, revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados bem conduzidos, com risco de viés baixo; 1-: metanálise, revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados com alto risco de viés; 2++: revisões sistemáticas de estudos de coorte ou caso-controle de alta qualidade; estudos de coorte e caso-controle de alta qualidade com risco de viés muito baixo ou com alta probabilidade de relação causal; 2+: estudos de coorte e caso-controle bem conduzidos ou com uma probabilidade moderada de relação causal.

Recomendação do guia canadense: A: pelo menos uma metanálise classificada como 1++ e diretamente aplicável à população alvo; ou revisão sistemática de estudos clínicos randomizados classificados majoritariamente como 1+, diretamente aplicável à população alvo e com resultados consistentes; B: evidências que incluem estudos classificados como 2++, diretamente aplicável à população alvo e com resultados consistentes

Fonte: Adaptado de Ighani et. al, 2018 (17)

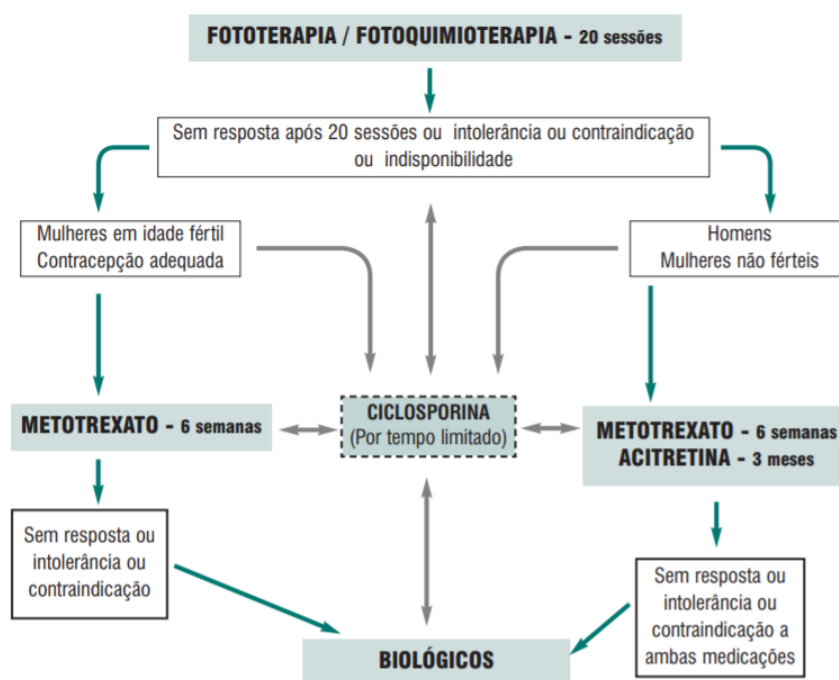
## 2.2 Diretrizes de Tratamento Nacionais

As diretrizes de tratamento brasileiras estão em processo de atualização. Entretanto, mesmo na versão publicada em 2012 o consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) já recomendava o uso de medicamentos biológicos no algoritmo de tratamento da psoríase.

O Consenso determinava que os medicamentos biológicos fossem utilizados em pacientes que não responderam, foram intolerantes ou contraindicados ao tratamento sistêmico. O esquema de tratamento detalhado está ilustrado na Figura 7.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) mais recente para psoríase foi publicado em 2013. Nele, o Ministério da Saúde não recomenda a incorporação dos medicamentos biológicos, devido à falta de dados em longo prazo. Entretanto, é esperado que um novo PCDT seja publicado em breve, tendo em vista a decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em outubro de 2018, a favor da incorporação de tais terapias (mais detalhes na seção 6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS), e a proposta de atualização do PCDT publicada em abril de 2019 (152), submetida à consulta pública, é esperado que esses medicamentos já estejam recomendados no novo PCDT.

**Figura 7. Esquema do Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento de psoríase, 2012**



Fonte: Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012 (18)

### 3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Apesar do avanço nos paradigmas do tratamento da doença nos últimos anos, os pacientes brasileiros com psoríase atendidos no setor de saúde suplementar ainda não possuem acesso às terapias biológicas.



Sabe-se da importância dos medicamentos sistêmicos convencionais para os pacientes com psoríase. Entretanto, estes possuem uma série de limitações, como menor efetividade e tolerabilidade (18). O metotrexato, medicamento mais utilizado dessa categoria, apresenta taxas de 40% e 60% de alcance de PASI 90 e PASI 75, respectivamente, em até 16 semanas, na dose de 25 mg nos pacientes moderados a grave (19,20). A acitretina apresenta proporções ainda menores, com apenas 30-52% atingindo o PASI 75, dependendo do tempo de seguimento e posologia utilizada; estima-se ainda que haja 20% de falha terapêutica com acitretina (18–20). Já a ciclosporina alcança taxas de PASI 75 entre 50% a 71% e taxas de PASI 90 de até 33% nas doses de 2,5 – 5,0 mg/kg/dia na semana 12(20).

Atualmente, o tratamento com medicamentos biológicos modificou por completo esse cenário. Hoje, já são observadas taxas de respostas de PASI 75 de 91,2%, nas semanas 16 e 24, como encontrado no braço de guselcumabe no estudo pivotal VOYAGE 1 (21); essas respostas continuam se sustentando em uma proporção alta no seguimento de longo prazo (87,8% na semana 48). Para o desfecho de PASI 90, que antes não era uma realidade para mais da metade dos pacientes, agora já se observam respostas de 73,3% e 80,2% para o guselcumabe, nas semanas 16 e 24, respectivamente, e de 76,3% em longo prazo (semana 48) (21). Isso demonstra como os desfechos de tratamento evoluíram, e as expectativas clínicas se elevaram com o tratamento com biológicos. Enquanto anteriormente apenas uma parte dos pacientes conseguiam 75% de melhora das lesões, hoje 90% de melhora já é um objetivo factível para a maioria dos pacientes que têm acesso às novas terapias (49).

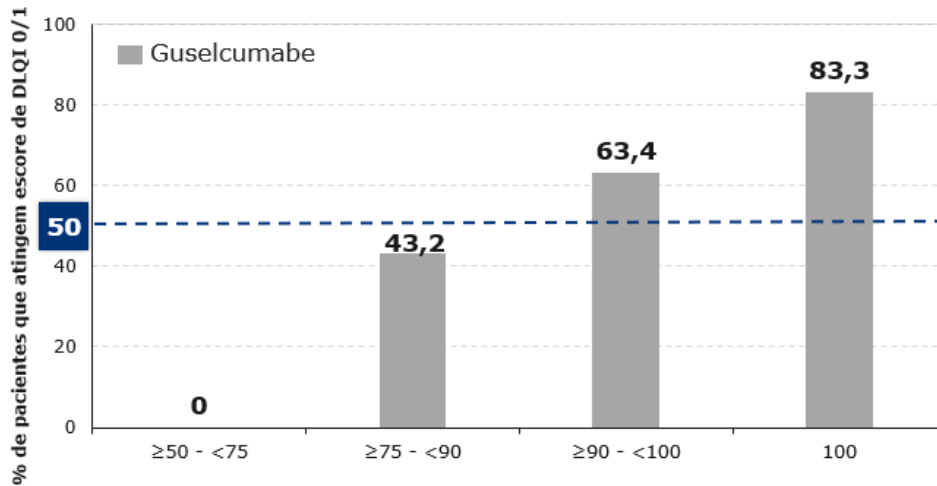
Essa mudança de cenário reflete nos parâmetros de avaliação da doença. Como mencionado anteriormente, hoje um dos debates em relação à psoríase é se o PASI 90 deve se tornar o novo padrão-ouro de avaliação da eficácia dos tratamentos para essa população (101,153). De fato, o alcance do PASI 90 vem sendo uma das principais metas terapêuticas, sobretudo porque este tem um impacto direto na percepção do paciente quanto à eficácia do tratamento (154). Revick et. al (2008) investigaram a relação do escore DLQI com escore PASI. Os resultados apontaram que os grupos de pacientes que atingem PASI 90 a < 100, demonstram uma queda de mais de 10 pontos (i.e. melhora na qualidade de vida) no escore DLQI. Esses resultados foram estatisticamente superiores para aqueles que atingiram PASI 75 a < 90 ( $p < 0,001$ ) (155).

Em um estudo com pacientes psoriásicos sob tratamento de guselcumabe, Blauvelt e colaboradores (154) observaram dados consistentes com os de Revick et. al



(2008). Na maioria dos pacientes avaliados, uma melhora no escore de qualidade de vida (DLQI) só foi observada após o alcance de PASI 90 (Figura 8).

**Figura 8. Escore de DLQI 0/1 de acordo com PASI na semana 48**



PASI: Psoriasis Area Severity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index

Fonte: adaptado de Blauvelt et al, 2016 (154)

Outra questão importante em relação ao desfecho PASI 90 é que o alcance deste desfecho está associado com menor perda de produtividade no trabalho e redução nos custos indiretos anuais (156). Em um estudo conduzido por Feldman e colaboradores (2018), os autores descreveram que pacientes que atingiram PASI < 50 apresentaram um impacto geral na produtividade no trabalho de 22,8%, comparada com 13,3% ( $p \leq 0,001$ ) para aqueles que atingiram PASI 50-74, 6,4% em quem atingiu PASI 75-89 ( $p \leq 0,001$ ) e apenas 4,9% nos pacientes que atingiram PASI 90 ( $p \leq 0,001$ ). Consequentemente, os custos relacionados à perda de produtividade nos pacientes que atingiram PASI 90 (\$ 2.233 por paciente/ano [ppa]) foram 78% menores do que o grupo que alcançou PASI < 50 (\$ 10.318 ppa), 63% menores daqueles que alcançaram PASI 50-74 (\$ 6.042 ppa) e 23% menores do que os pacientes que atingiram PASI 75-89 (\$ 2.901 ppa) (156). Este achado evidencia como a falta de acesso a terapias mais eficazes pode ter consequências em outros aspectos relacionados ao gerenciamento da doença.

Além da menor eficácia, uma restrição importante das terapias sistêmicas convencionais diz respeito ao uso em longo prazo, devido à pouca tolerabilidade, toxicidade cumulativa, incluindo toxicidade hepática do metotrexato e toxicidade renal da ciclosporina e a e a teratogenicidade, hepatotoxicidade e dislipidemia gerada pela acitretina (22,108). Inúmeros estudos já abordaram a relação entre a dose cumulativa de metotrexato e hepatotoxicidade (157–161). Um estudo retrospectivo de 22 anos de seguimento encontrou que 73% dos pacientes psoriáticos em uso de metotrexato apresentaram eventos adversos, sendo as anormalidades de funções hepáticas e

eventos gastrointestinais os problemas mais frequentes (161). Em linha com esses resultados, o estudo retrospectivo de Haustein et al. (2000), com 26 anos de seguimento, também encontrou anormalidades de funções hepáticas e eventos gastrointestinais como os problemas mais frequentes resultante do uso de metotrexato. Nesse estudo, 61% dos pacientes apresentaram eventos adversos (160).

Em relação à ciclosporina, alguns dados apontam que esta terapia induz a um prejuízo substancial na função renal em pacientes com doenças autoimune (162). Uma metanálise encontrou uma diferença de risco de 20,9% entre uma terapia com ciclosporina e uma terapia alternativa para desenvolver um aumento de 50% no nível de creatinina sérica, o que indica um potencial nefrotóxico grave. Além disso, em sete desses estudos, a reversibilidade da nefrotoxicidade foi apenas parcial e a creatinina sérica ainda estava significativamente acima do nível basal mesmo depois de um a dois anos da retirada da ciclosporina. Estes dados indicam a potencial evolução para a lesão renal progressiva (162).

Essas limitações dos medicamentos sistêmicos convencionais estão refletidas na percepção dos pacientes quanto ao tratamento. De acordo com as evidências disponíveis, a satisfação autorrelatada em relação a esse tipo de terapia é significativamente menor que a do tratamento com medicamentos biológicos, (23–26). Os dados apontam que a maior satisfação com a terapia biológica é observada em diferentes domínios relacionados ao tratamento como efetividade e conveniência (23) e que uma maior redução no escore PASI está relacionada à maior satisfação (26). Schäfer et al. mostraram que, dentre os pacientes que atingiram o PASI 75, a maioria (92,3%) indicou que suas expectativas com o tratamento foram atendidas; isso foi aplicado a apenas metade (53,1%) dos pacientes com PASI 50 e a 36,4% dos pacientes com menor sucesso do tratamento (PASI <50) (163).

A insatisfação do paciente influencia diretamente na adesão ao tratamento, sendo esta também significativamente maior com os tratamentos biológicos comparando com não-biológicos (27). Bohsle et al. (2006) encontraram 66% de adesão à terapia biológica, valor significativamente maior do que o de adesão a outros tratamentos não biológicos (36%) (164). Os dados de Dommasch et al. (2017) confirmam esse resultado, com maiores taxas de adesão em medicamentos biológicos em relação ao metotrexato (165). A tendência é que as taxas de adesão continuem aumentando, conforme a maior difusão das terapias biológicas, principalmente aquelas com esquemas posológicos mais convenientes para os pacientes.

Para minimizar o risco de não-adesão e desfecho clínico desfavorável, as diretrizes de tratamento sugerem maior participação do paciente na tomada de decisão clínica. Um passo importante para alcançar este objetivo é avaliar as preferências que os indivíduos têm pelos atributos de sua terapia (166). O estudo de Schaarschmidt et al. (2015) questionou os pacientes psoriáticos a respeito do melhor tratamento já recebido. Os resultados mostraram entre os pacientes que já foram tratados com medicamentos biológicos, 93,5% preferem esta modalidade, sendo o ustekinumabe percebido como o melhor tratamento, seguido de golimumabe, infliximabe e adalimumabe (167).

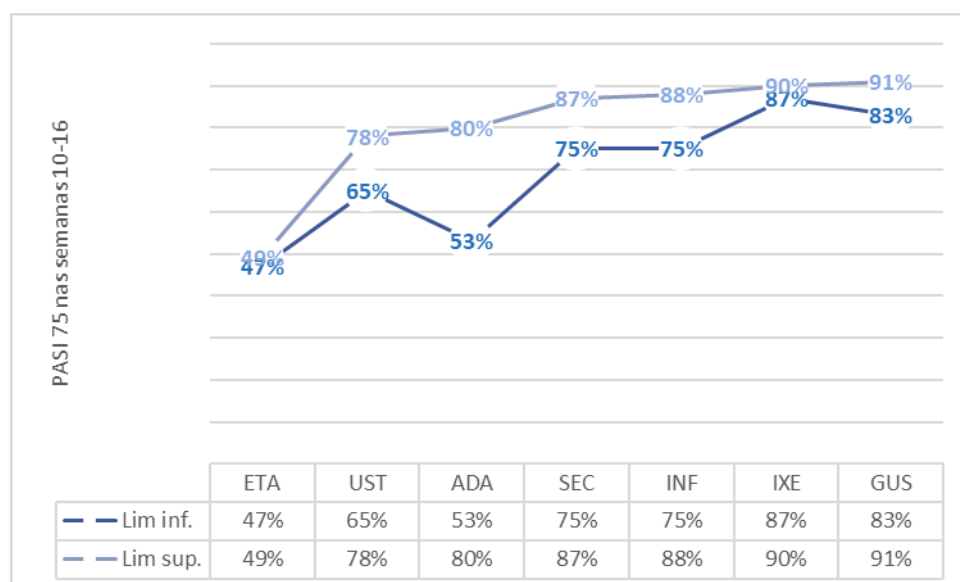
Isto posto, uma parcela dos pacientes com psoríase moderada a grave que falham ou são intolerantes ao tratamento com medicamentos sistêmicos convencionais ficam desassistidos e sem acesso a terapias comprovadamente mais seguras e que proporcionam melhores desfechos clínicos.

## 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Nesse dossiê, está sendo proposta a incorporação dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave como um novo procedimento na saúde suplementar. Os medicamentos biológicos atualmente aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de psoríase no Brasil são: infliximabe (28), adalimumabe (29), etanercepte (30), ustequinumabe (31), secuquinumabe (32), ixequizumabe (33) e guselcumabe (34).

Estes medicamentos revolucionaram o tratamento da psoríase, com o surgimento de terapias cada vez mais efetivas, como guselcumabe e ixequizumabe, que chegam a taxas de PASI 75 de 90% ou mais (35) (Figura 9).

**Figura 9. Eficácia dos medicamentos biológicos (PASI 75) descritas nos estudos pivotais**



ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; GUS: guselcumabe; INF: infliximabe; IXE: ixequizumabe; Lim inf: limite inferior; Lim sup: Limite superior; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de Kaushik et. al, 2018 (35)

Além disso, nos últimos anos vêm surgindo terapias biológicas cada vez mais convenientes para o paciente, com administrações subcutâneas e intervalos com meses de diferença na fase de manutenção, como guselcumabe e ustequinumabe (Tabela 10).

**Tabela 10. Esquemas posológicos dos medicamentos biológicos com indicação para psoríase**

| Medicamento          | Via de administração | Intervalo de administração  |
|----------------------|----------------------|---|
| <b>Infliximabe</b>   | Intravenosa          | 5 mg/kg por um período mínimo de 2 horas nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, em intervalos de 8 semanas  |
| <b>Etanercepte</b>   | Subcutânea           | 50 mg uma vez por semana  |
| <b>Adalimumabe</b>   | Subcutânea           | Dose inicial de 80 mg (duas injeções), seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial   |
| <b>Ustequinumabe</b> | Subcutânea           | 45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, usar dose de 90 mg   |
| <b>Ixequizumabe</b>  | Subcutânea           | 160 mg na semana 0, seguida de 80 mg a cada 2 semanas até a semana 12, seguida de manutenção a cada quatro semanas  |
| <b>Secuquinumabe</b> | Subcutânea           | 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150 mg |
| <b>Guselcumabe</b>   | Subcutânea           | 100 mg por injeção subcutânea na semana 0 e na semana 4, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas  |

Fonte: bulas dos medicamentos (28–34)

Os detalhes de cada medicamento apresentado estão descritos a seguir:

**Infliximabe:** anticorpo monoclonal quimérico, com componentes murinos e humanos, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-o (28). Os ensaios clínicos de fase III EXPRESS-1 (168) e EXPRESS-2 (169) foram os estudos pivotais de infliximabe. No EXPRESS-1, os pacientes foram randomizados para receber

infliximabe (5 mg / kg) ou placebo na proporção de 4: 1, administrado nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas até a semana 46. No braço de tratamento ativo, 80% e 57% dos pacientes atingiram o PASI 75 e PASI 90 na semana 10 em comparação com 3% e 1%, respectivamente, no grupo placebo. O PASI 75 foi mantido em 82% dos pacientes e PASI 90 em 58% na semana 24 (168). O estudo EXPRESS-2 comparou um esquema posológico regular de infliximabe a um regime por demanda e demonstrou pacientes que receberam terapia contínua mantiveram sua pontuação PASI melhor do que os pacientes do grupo de terapia por demanda (169).

**Adalimumabe:** anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-o (29). O estudo clínico de fase III, REVEAL (170), demonstrou que 71% dos pacientes tratados com adalimumabe atingiram o PASI 75 na semana 16, comparado com 7% no grupo placebo. Outro grande estudo, CHAMPION (171), comparou adalimumabe, metotrexato e placebo em um total de 271 pacientes. Na semana 16, um percentual de 79,6% de PASI 75 foi observado nos pacientes tratados com adalimumabe, enquanto apenas 35,5% dos pacientes no grupo metotrexato e 18,9% dos pacientes no grupo placebo atingiram PASI 75 na semana 16 (171).

**Etanercepte:** proteína humana recombinante do receptor p75 de TNF- $\alpha$ , fundida com a porção Fc da imunoglobulina IgG1, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-o (30). O estudo de Leonardi et al. (2003) estabeleceu o regime de dosagem atual de etanercepte (172). Este estudo mostrou que cerca de 50% dos pacientes alcançavam PASI 75 após 12 semanas de tratamento com etanercepte 50 mg duas vezes por semana, e que a redução da dose após 12 semanas para 50 mg uma vez por semana resultaria em quase 50-55% dos pacientes atingindo PASI 75 após 24 semanas de terapia (172). Outro estudo conduzido por Papp et al. (2005) randomizou 583 indivíduos para receber placebo, ou etanercepte 25 mg ou 50 mg duas vezes por semana (173). Na semana 12, o PASI 75 foi observado em 49%, 34% e 3% dos pacientes no grupo de etanercepte 50 mg, etanercepte 25 mg e placebo, respectivamente (173).

**Ustequinumabe:** anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade p40 compartilhada por ambas as citocinas IL-12 e IL-23 (31). Dois estudos pivotais de fase III (PHOENIX-1 e PHOENIX-2) demonstraram a segurança e eficácia de ustequinumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave (174,175). Cerca de 65–75% dos pacientes atingiram o PASI 75 na semana 12

nas dosagens de 45mg e 90 mg, sendo significativamente maior do que o grupo placebo. Quase um terço dos pacientes atingiu o PASI 90 na semana 12 em comparação com o placebo (174,175). O *head-to-head* realizado por Griffiths et al (2010) demonstrou a maior eficácia do ustequinumabe em relação ao etanercepte (176). Um total de 903 pacientes foram randomizados para receber 45/90 mg de ustequinumabe na semana 0 e 4 ou uma dose alta de etanercepte (50 mg duas vezes por semana) durante um total de 12 semanas. Quase 57% dos pacientes do grupo etanercepte alcançaram PASI 75 na semana 12. No grupo do ustequinumabe, 68% e 74% dos pacientes atingiram PASI 75 na semana 12 com 45 mg e 90 mg, respectivamente (176).

**Secuquinumabe:** anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, que se liga seletivamente à interleucina IL-17A e inibe sua interação com o receptor (32). Os estudos clínicos de fase III ERASURE e FIXTURE demonstraram a eficácia desse medicamento (177). No estudo ERASURE o secuquinumabe atingiu respostas de PASI 75 de 71,6% e 77,1% nas doses de 150 mg e 300 mg, respectivamente na semana 12 (177). No estudo FIXTURE esses percentuais foram de 67,0% (150 mg) 81,6% (300 mg) na semana 12 (177).

**Ixequizumabe:** anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga seletivamente à IL-17A e inibe sua interação com o receptor (33). A eficácia e segurança do ixequizumabe foram relatadas principalmente por 3 estudos de fase III (UNCOVER-1, UNCOVER-2 E UNCOVER-3). As proporções médias de pacientes que alcançaram PASI 75, PASI 90 e PASI 100 foram de 89%, 70% e 38%, respectivamente, após 12 semanas de tratamento. O PASI75 foi mantido por até 3 anos em 80,5% dos participantes (178).

**Guselcumabe:** anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga à subunidade p19 da IL-23 e inibe sua interação com o receptor (34). Dois estudos clínicos de fase III (VOYAGE-1 e VOYAGE-2) compararam o guselcumabe com placebo e adalimumabe (21,179). Quase 70% dos pacientes atingiram o PASI 90 na semana 16 com guselcumabe, comparados a 50% com o adalimumabe (21,179). Um estudo clínico de fase III (ECLIPSE) comparou os medicamentos guselcumabe e secuquinumabe. Os resultados mostraram desfechos estatisticamente superiores para o guselcumabe, com 84,5% de respostas de PASI 90 na semana 48 (180).

Como toda tecnologia farmacêutica, os medicamentos biológicos também apresentam eventos adversos, que precisam ser monitorados e resolvidos. Contudo, de forma geral, esses medicamentos possuem um bom perfil de segurança, inclusive em longo prazo, sendo superiores aos medicamentos sistêmicos convencionais, como demonstrado na revisão sistemática a seguir.



## 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 5.1 Revisão Sistemática da Literatura

#### 5.1.1 Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança dos biológicos disponíveis para comercialização no Brasil (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe, guselcumabe e ixequizumabe) em comparação com medicamentos sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, metotrexato) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

#### 5.1.2 Metodologia

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 11).

**Tabela 11. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>P – População</b>     | Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave  |
| <b>I – Intervenção</b>   | Biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe, guselcumabe e ixequizumabe) |
| <b>C – Comparação</b>    | Medicamentos sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, metotrexato)                                |
| <b>O – Desfechos</b>     | Resposta PASI 100, PASI 90, PASI 75, PGA, eventos adversos, qualidade de vida                                |
| <b>Desenho de Estudo</b> | Revisões sistemáticas com metanálise em rede   |

PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*.

##### 5.1.2.1 Questão de pesquisa

Os tratamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe, guselcumabe e ixequizumabe) são eficazes e seguros em comparação com medicamentos sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina,

metotrexato) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave?

#### 5.1.2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com metanálise em rede;
- Envolvendo pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave;
- Tratados com medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe, guselcumabe e ixequizumabe) com as posologias aprovadas pela ANVISA;
- Estabelecendo comparação com medicamentos sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, metotrexato);
- Avaliando pelo menos um dos seguintes desfechos: resposta PASI 100, PASI 90, PASI 75, PGA, eventos adversos (EAs), qualidade de vida.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Ensaio Clínico Randomizado (ECR);
- Artigos de revisão integrativa ou sistemática sem realização de metanálise em rede;
- Metanálises sem revisão sistemática da literatura
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

#### 5.1.2.3 Estratégia de busca

##### 5.1.2.3.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de janeiro de 2019 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library*, LILACS e EMBASE via OVID (Tabela 12).

**Tabela 12. Bases de dados para a busca de evidências científicas.**

| Bases de Dados          | Endereço                   | Acesso   |
|-------------------------|----------------------------|----------|
| PubMed                  | www.pubmed.gov             | LIVRE    |
| <i>Cochrane Library</i> | www.thecochranelibrary.com | LIVRE    |
| LILACS                  | http://lilacs.bvsalud.org  | LIVRE    |
| EMBASE via OVID         | -                          | RESTRITO |

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### 5.1.2.3.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas na Tabela 13.

**Tabela 13. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.**

#### PUBMED

```
((("Psoriasis"[Mesh] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoríases"[All Fields])) AND
("Adalimumab"[Mesh] OR "adalimumab"[All Fields] OR "Etanercept"[Mesh] OR
"etanercept"[All Fields] OR "Ustekinumab"[Mesh] OR "ustekinumab"[All Fields] OR
"secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields] OR
"ixekizumab"[Supplementary Concept] OR "ixekizumab"[All Fields] OR
"guselkumab"[Supplementary Concept] OR "guselkumab"[All Fields] OR "Infliximab"[Mesh]
OR "infliximab"[All Fields])) AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature
review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR
systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic
quantitative review[tiab] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab]
OR systematic mixed studies review[tiab] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic
search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR
Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab]) NOT comment[pt] NOT
```

(protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR systematic review[pt] OR meta-analysis[pt])

**Resultados: 199 títulos**

#### **COCHRANE**

("Psoriasis" OR "Psoríase") AND ("Adalimumab" OR "Etanercept" OR "Ustekinumab" OR "secukinumab" OR "ixekizumab" OR "guselkumab" OR "Infliximab")

**Revisões: 23**

#### **LILACS**

("Psoriasis" OR "Psoríase") AND ("Adalimumab" OR "Adalimumabe" OR "Etanercept" OR "Etanercepte" OR "Ustekinumab" OR "Ustequinumabe" OR "Secukinumab" OR "Secuquinumabe" OR "Ixeizumab" OR "Ixequizumabe" OR "Guselkumab" OR "Guselcumabe" OR "Infliximab" OR "Infliximabe")

**Resultados: 57 títulos**

#### **EMBASE via OVID**

1 Psoriasis.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (57234)

2 Adalimumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (29412)

3 Etanercept.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (29381)

4 Ustekinumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (5222)

5 Secukinumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (2293)

6 Ixeizumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (1096)

- 7 Guselkumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (314)
- 8 Infliximab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (46503)
- 9 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (68714)
- 10 exp "systematic review"/ (191471)
- 11 systematic review.tw. (149782)
- 12 meta-analy:.mp. (246030)
- 13 10 or 11 or 12 (371482)
- 14 1 and 9 and 13 (729)

**Resultados: 729 títulos**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 5.1.3 Critérios de qualidade

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

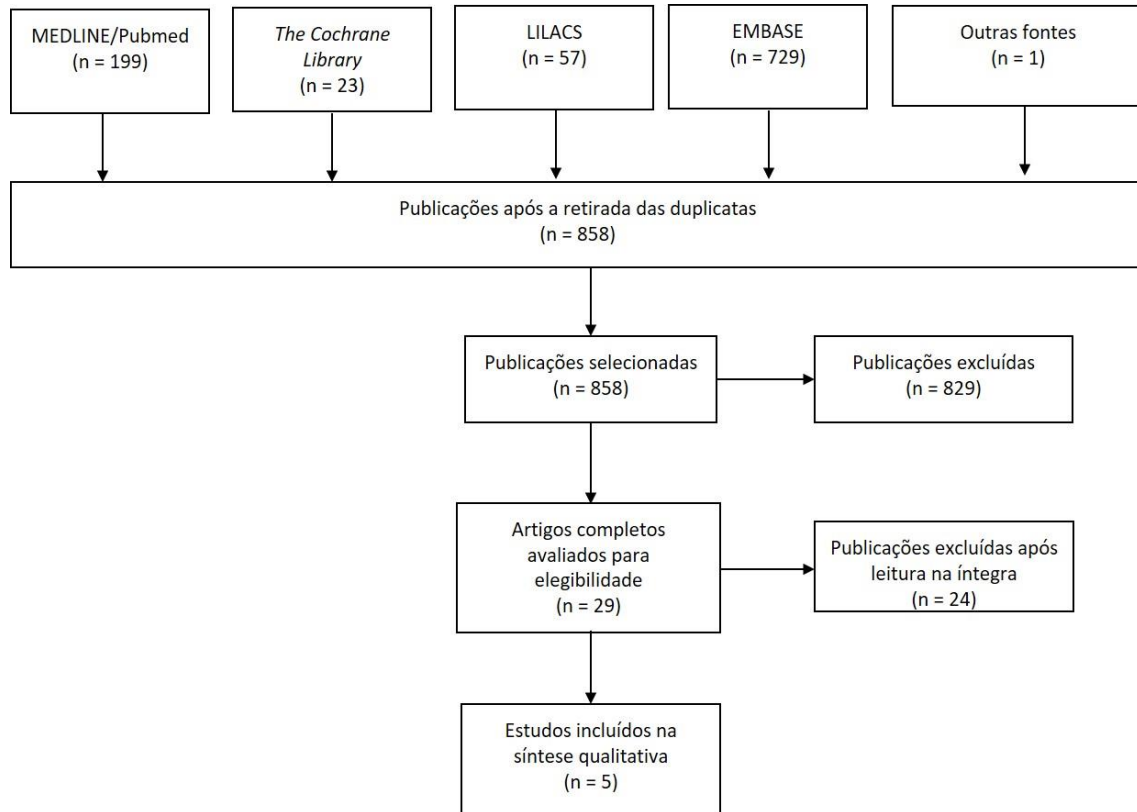
A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) (181), conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (182).

### 5.1.3 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 1.009 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 858 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, 29 foram selecionados para leitura na íntegra, dentre os quais cinco foram incluídos nesta revisão (Figura 10). Os estudos excluídos após leitura na íntegra são apresentados na Tabela 32 - ANEXO 1.

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados na Tabela 14. Os ECRs presentes em todas as metanálises incluídas nessa revisão estão indicados na Tabela 33 - ANEXO 2, onde estabelece-se uma comparação entre a completude das metanálises incluídas.

**Figura 10. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.**



### 5.1.3.1 Caracterização dos estudos selecionados

**Tabela 14. Estudos selecionados para análise qualitativa.**

| ID do estudo              | Delineamento   | População   | Comparação   | Resultados                        |  | Limitações   |
|---------------------------|--|---|--|-----------------------------------|--|--|
|                           |  |   |  | Somente resultados significativos |  |  |
| <b>Gupta 2014</b><br>(37) | Revisão sistemática (Pubmed e ClinicalTrials) + network metanálise<br><br>21 ensaios clínicos randomizados (ECR) | Adultos com psoríase em placas crônica moderada a grave | Medicamentos biológicos:<br><b>Infliximabe</b><br>Etanercepte<br>Adalimumabe<br><b>Ustequinumabe</b><br>Alefacepte<br><br>Convencionais:<br>Ciclosporina<br>Acitretina<br>Metotrexato<br><br>Placebo | PASI 75 (vs MTX)<br>OR (ICr 95%)  | 1º Infliximabe<br>42,59 (16,75 a 109,01)<br><br>2º Ustequinumabe<br>10,92 (5,68 a 21,46)<br><br>3º Adalimumabe<br>7,63 (4,12 a 14,14)<br><br>4º Etanercepte<br>5,68 (2,80 a 10,83) | A pesquisa eletrônica foi realizada em apenas duas bases de dados. A busca foi realizada até outubro de 2013, não capturando resultados em longo prazo dos estudos publicados posteriormente e não incluindo medicamentos mais recentes. A eficácia do tratamento foi comparada para as fases de indução apenas. |

|                          |   |   |  |  |   |  |
|--------------------------|---|---|--|--|---|--|
|                          |   |   |  |  |   | As características dos estudos mais antigos (acitretina e ciclosporina) não preencheram os critérios de inclusão da revisão.   |
| <b>Geng 2018</b><br>(38) | Revisão sistemática (Pubmed e Embase)<br>+ network metanálise<br><br>33 ECR | Adultos com Psoríase em placas crônica moderada a grave | Medicamentos biológicos:<br><b>Infliximabe</b><br>Etanercepte<br>Adalimumabe<br><b>Ustequinumabe</b><br>Briakinumabe<br><br>Convencionais:<br>Metotrexato (MTX)<br>Ciclosporina (CSA)<br><br>Placebo | PASI 75 (vs. MTX)<br>OR (IC 95%)<br><br>PASI 75 (vs. CSA 2,5mg)<br>OR (IC 95%)<br><br>PASI 90 (vs. MTX)<br>OR (IC 95%) | 1º Infliximabe 5mg<br>7,69 (3,28 a 17,36)<br><br>1º Infliximabe 5mg<br>9,89 (2,18 a 39,43)<br><br>1º Ustequinumabe 45mg<br>8,58 (3,19 a 23,75)<br><br>2º Infliximabe 5mg<br>7,96 (3,98 a 19,45) | A busca nas bases de dados foi realizada até fevereiro de 2015 não capturando resultados em longo prazo dos estudos publicados posteriormente e não incluindo medicamentos mais recentes. Devido aos dados indisponíveis em determinados estudos incluídos, as variáveis confundidoras não puderam ser |



|                                  |  |   |   |                                  |  |  |
|----------------------------------|--|---|---|----------------------------------|--|--|
|                                  |  |   |   |                                  | 3º Adalimumabe<br>5,31 (2,25 a 13,20)  | ajustadas e não foi realizada análise de subgrupo para reduzir o efeito dessas variáveis. Devido aos vieses desconhecidos, as análises em rede do PASI 75 foram realizadas por um modelo de inconsistência. Os resultados da metanálise em rede deveriam ser agrupados apenas por um modelo de efeitos aleatórios. |
| <b>Jabbar-Lopez 2017</b><br>(36) | Revisão sistemática (Pubmed, Embase, Cochrane) | Adultos com Psoríase em placas crônica moderada a grave | Medicamentos biológicos:<br><b>Infliximabe</b><br>Etanercepte<br>Adalimumabe<br>Secuquinumabe | PASI 75 (vs. MTX)<br>OR (IC 95%) | 1º Ixequizumabe<br>12,93 (5,53 a 30,27)<br><br>2º Secuquinumabe<br>8,20 (3,55 a 18,91) | A falta de dados controlados em longo prazo limitou a análise de resultados de curto prazo.  |

|  |                      |  |                                      |  |   |  |
|--|----------------------|--|--------------------------------------|--|---|--|
|  | + network metanálise |  | <b>Ustequinumabe</b><br>Ixequizumabe |  | 3º Ustequinumabe<br>4,18 (1,90 a 9,19)    | Os dados foram combinados em todas as doses de tratamento e podem existir efeitos importantes dependentes da dose na eficácia e segurança. |
|  | 41 ECR               |  | Convencionais:<br>Metotrexato        | Pele com lesão ausente/ quase ausente (atividade residual mínima/PASI > 90/0 ou 1 no PGA) (vs. MTX)<br>OR (IC 95%) | 1º Ixequizumabe<br>11,98 (5,97 a 24,04)   |  |
|  |                      |  | Placebo                              |  | 2º Secuquinumabe<br>8,25 (4,06 a 16,74)   |  |
|  |                      |  |                                      |  | 3º Ustequinumabe<br>4,35 (2,27 a 8,35)    |  |
|  |                      |  |                                      | DLQI (vs. MTX)<br>OR (IC 95%)  | 1º Secuquinumabe<br>-5,37 (-8,30 a -2,45) |  |
|  |                      |  |                                      |  | 2º Ustequinumabe<br>-4,86 (-7,67 a -2,04) |  |
|  |                      |  |                                      |  | 3º Ixequizumabe<br>-4,83 (-7,93 a -1,73)  |  |

|                              |   |   |   | Tolerabilidade<br>(vs. MTX)<br>OR (IC 95%)   | Sem diferença<br>estatisticamente<br>significativa  |  |
|------------------------------|---|---|---|--|---|--|
| <b>Sbidian<br/>2017 (39)</b> | Revisão<br>sistemática com<br>metanálise da<br>Cochrane<br>(Cochrane,<br>Medline,<br>Embase e<br>LILACS)<br><br>109 ECR<br><br>Objetivo:<br>Comparar a<br>eficácia e<br>segurança de<br>todos os<br>fármacos<br>disponíveis para<br>o tratamento de<br>psoríase | Adultos com Psoríase<br>em placas crônica<br>moderada a grave | Medicamentos<br>biológicos:<br>Anti-TNFα:<br><b>Infliximabe</b><br>Etanercepte<br>Adalimumabe<br>Certolizumabe<br><br>Anti-IL12 / 23:<br><b>Ustequinumabe</b><br><br>Anti-IL-17:<br>Secuquinumabe<br>Ixequizumabe<br>Brodalumabe<br><br>Anti-IL-23:<br><b>Guselcumabe</b><br>Tildraquizumabe) | PASI 90 vs. Agentes<br>sistêmicos<br>convencionais:<br>RR (IC95%)<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>PASI 75 vs. Agentes<br>sistêmicos<br>convencionais:<br>RR (IC95%) | 1º Anti-IL17<br>8,15 (6,07 a 10,93)<br><br>2º Anti-IL12 /23<br>6,12 (4,53 a 8,28)<br><br>3º Anti-IL-23<br>4,37 (3,24 a 5,89)<br><br>4º Anti-TNFα<br>3,06 (2,34 a 3,99)<br><br>1º Anti-IL17<br>3,90 (2,99 a 5,09)<br><br>2º Anti-IL12 /23<br>3,32 (2,51 a 4,39)<br><br>3º Anti-IL-23 | Evidência limitada à<br>terapia de indução.<br><br>Revisão sistemática<br>mais completa, em<br>termos de estudos e<br>tratamentos<br>comparados. |

|  |                  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|--|--|--|--|--|
|  | moderada a grave |  | <p>Pequenas moléculas:</p> <p>Apremilaste</p> <p>Tofacitinibe</p> <p>Ponesimode</p> <p>Outros:</p> <p>Alefacepte</p> <p>Itolizumabe</p> <p>Convencionais:</p> <p>Acitretina</p> <p>Ciclosporina</p> <p>Ácido fumárico</p> <p>Metotrexato</p> | <p>PGA vs. Agentes sistêmicos convencionais:</p> <p>SMD (IC95%)</p> <p>EAG vs. Agentes sistêmicos convencionais:</p> <p>RR (IC95%)</p> | <p>2,74 (2,03 a 3,69)</p> <p>4º Anti-TNFα</p> <p>2,24 (1,79 a 2,81)</p> <p>1º Anti-IL17</p> <p>4,53 (3,28 a 6,26)</p> <p>2º Anti-IL12 /23</p> <p>3,37 ((2,42 a 4,71)</p> <p>3º Anti-IL-23</p> <p>2,84; (1,98 a 4,08)</p> <p>4º Anti-TNFα</p> <p>2,23 (1,69 a 2,95)</p> <p>1º Anti-IL17</p> <p>2,31 (1,20 a 4,48)</p> <p>2º Anti-IL12 /23</p> <p>2,06 (1,13 a 3,75)</p> |  |
|--|------------------|--|--|--|--|--|

|                        |   |                                       |  |   |   |  |
|------------------------|---|---------------------------------------|--|---|---|--|
| <b>Lv 2018</b><br>(40) | Revisão sistemática (Chinese National Knowledge Infrastructure, PubMed e Embase) + network metanálise<br><br>75 ECR | Pacientes diagnosticados com psoríase | Anti-IL12/23:<br>Ustequinumabe<br>Guselcumabe<br>Briakinumab<br>Tildrakizumab<br><br>Anti-TNF- $\alpha$ :<br>Adalimumabe<br>Infliximabe<br>Etanercepte<br>Golimumabe<br><br>Anti-IL17:<br>Secuquinumabe<br>Brodalumabe<br>Ixequizumabe<br><br>Antimetabólitos:<br>Metotrexato<br><br>Agentes anti-células T:<br>Efalizumab | PASI 75 (vs. MTX)<br>OR (ICr 95%)<br><br><br><br><br>PASI 90 (vs. MTX)<br>OR (ICr 95%)<br><br><br><br>PGA | 1º Anti-IL17<br>19,5 (7,0 a 53,0)<br><br>2º Anti-IL12/23<br>13,6 (5,2 a 35,2)<br><br>3º Anti-TNF- $\alpha$<br>5,9 (2,5 a 13,7)<br><br>1º Anti-IL17<br>24,0 (6,7 A 84,8)<br><br>2º Anti-IL12/23<br>11,0 (3,3 a 35,5)<br><br>3º Anti-TNF- $\alpha$<br>5,0 (1,7 a 14,3)<br><br>1º Anti-IL12/23<br>6,62 (1,68 a 25,79)<br><br>2º Anti-IL17<br>21,54 (4,57 a 101,49) | Os medicamentos para o tratamento da psoríase foram classificados em 5 classes e as análises de eficácia e segurança não foram realizadas para cada fármaco individualmente. |
|------------------------|---|---------------------------------------|--|---|---|--|

|  |  |  |                                   |   |  |  |
|--|--|--|-----------------------------------|---|--|--|
|  |  |  | Alefacept<br>Hu1124<br>Itolizumab |   | 3º Anti -TNF- $\alpha$<br>4,06 (1,20 a 13,60)  |  |
|  |  |  |                                   | Todos os EAs,<br>infecção,<br>nasofaringite e<br>cefaleia (vs. MTX)<br>OR (ICr 95%) | Sem diferença<br>estatisticamente<br>significativa   |  |
|  |  |  |                                   | Infecção do trato<br>respiratório superior<br>(vs. MTX)<br>OR (ICr 95%)             | Significativamente<br>maior para MTX vs.<br>anti-IL12/23, anti-IL17<br>e anti -TNF- $\alpha$ |  |
|  |  |  |                                   | Descontinuação<br>devido a EAs<br>(vs. MTX)<br>OR (ICr 95%)                         | Significativamente<br>maior para MTX vs.<br>anti-IL12/23, anti-IL17<br>e anti -TNF- $\alpha$ |  |

EAG: eventos adversos graves; OR: *Odds ratio*; ICr: intervalo de credibilidade; IC: intervalo de confiança; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; SMD: diferença padronizada das médias, do inglês *standardized mean difference*; PGA: *Physician Global Assessment*; RR: razão de risco; MTX: metotrexato; EAs: eventos adversos; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; ECR: estudo clínico randomizado; anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral, do inglês anti-tumor necrosis factor

### 5.1.3.2 Descrição dos estudos

#### ***Gupta et al. (2014) (37)***

Gupta et al., 2014 (37), realizaram uma metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos sistêmicos para a psoríase em placa moderada a grave.

Foram considerados elegíveis estudos clínicos de fase III publicados e não publicados de tratamentos para psoríase em placa moderada a grave, incluindo adalimumabe, ustekinumabe, etanercepte, alefacepte<sup>1</sup>, infliximabe, metotrexato, ciclosporina ou acitretina. A pesquisa nas bases de dados foi conduzida até outubro de 2013. O desfecho de eficácia avaliado foi o PASI 75 em pacientes com idade  $\geq 18$  anos. Para comparar as taxas de redução no PASI entre os estudos, foi usado um modelo Bayesiano de efeitos aleatórios.

#### **Resultados de eficácia**

No total, 21 estudos foram incluídos na metanálise em rede. Os resultados são apresentados na Tabela 15. A seguinte classificação foi produzida com base nas probabilidades relativas de atingir PASI 75 entre os tratamentos: infliximabe > ustekinumabe  $\approx$  adalimumabe  $\approx$  etanercepte > alefacepte  $\approx$  metotrexato > placebo. O infliximabe apresentou chances significativamente maiores de alcance de PASI 75 em comparação com todos os tratamentos.

Na comparação com metotrexato, as chances de atingir PASI 75 foram significativamente maiores para infliximabe (OR 42,59; Intervalo de credibilidade [ICr]: 16,75 a 109,01), seguido por ustekinumabe (OR 10,92; ICr: 5,68 a 21,46), adalimumabe (OR 7,63; ICr: 4,12 a 14,14) e etanercepte (OR 5,68; ICr: 2,80 a 10,83) (Tabela 15).

---

<sup>1</sup> Retirado do mercado.

**Tabela 15. Resultados da metanálise em rede.**

|                      | Infliximabe               | Ustequinumabe           | Adalimumabe            | Etanercepte            | Alefacepte            | Metotrexato           | Placebo               |
|----------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Infliximabe</b>   | -                         | 0,26<br>(0,11 a 0,55)   | 0,18<br>(0,07 a 0,40)  | 0,13<br>(0,06 a 0,27)  | 0,02<br>(0,01 a 0,04) | 0,02<br>(0,01 a 0,06) | 0,01<br>(0,00 a 0,01) |
| <b>Ustequinumabe</b> | 3,92<br>(1,83 a 9,06)     | -                       | 0,70<br>(0,39 a 1,22)  | 0,52<br>(0,33 a 0,76)  | 0,07<br>(0,04 a 0,14) | 0,09<br>(0,05 a 0,18) | 0,02<br>(0,02 a 0,03) |
| <b>Adalimumabe</b>   | 5,61<br>(2,50 a 13,40)    | 1,44<br>(0,82 a 2,58)   | -                      | 1,36<br>(0,76 a 2,49)  | 0,10<br>(0,05 a 0,20) | 0,13<br>(0,07 a 0,24) | 0,03<br>(0,02 a 0,05) |
| <b>Etanercepte</b>   | 7,69<br>(3,67 a 17,11)    | 1,94<br>(1,31 a 3,01)   | 1,36<br>(0,76 a 2,49)  | -                      | 0,14<br>(0,07 a 0,28) | 0,18<br>(0,09 a 0,36) | 0,05<br>(0,03 a 0,07) |
| <b>Alefacepte</b>    | 54,78<br>(22,42 a 140,13) | 14,01<br>(7,34 a 27,84) | 9,89<br>(4,98 a 19,49) | 7,27<br>(3,60 a 14,32) | -                     | 1,30<br>(0,69 a 2,41) | 0,34<br>(0,19 a 0,61) |
| <b>Metotrexato</b>   | 42,59<br>(16,75 a 109,01) | 10,92<br>(5,68 a 21,46) | 7,63<br>(4,12 a 14,14) | 5,68<br>(2,80 a 10,83) | 0,77<br>(0,42 a 1,44) | -                     | 0,26<br>(0,14 a 0,47) |



|                |                               |                          |                          |                          |                       |                       |   |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| <b>Placebo</b> | 166,34<br>(84,54 a<br>350,31) | 41,93<br>(29,16 a 59,69) | 29,22<br>(18,78 a 46,71) | 21,54<br>(15,12 a 30,30) | 2,98<br>(1,65 a 5,22) | 3,83<br>(2,13 a 6,92) | - |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---|

OR: *Odds ratio*; OR (Intervalo de credibilidade de 95%) > 1 = as chances de atingir PASI 75 são significativamente maiores para o medicamento na coluna do que o comparador na linha.

Fonte: adaptado de Gupta et al, 2014 (37)

O estudo concluiu que todos os tratamentos biológicos avaliados, com exceção de alefacepte<sup>2</sup>, resultaram em chances significativamente maiores de alcançar uma redução > 75% no PASI em comparação com metotrexato.

#### ***Jabbar-Lopez et al. (2017) (36)***

Jabbar-Lopez et al. 2017 (36), realizaram uma metanálise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos biológicos para a psoríase comparados entre si, com placebo ou metotrexato.

A população de pacientes incluiu todos os pacientes com psoríase de qualquer gravidade, tratados principalmente por sua doença de pele. Foram considerados elegíveis ECRs com as seguintes intervenções: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, ustequinumabe e secuquinumabe. O braço de comparação poderia consistir em qualquer uma das terapias biológicas listadas, placebo ou metotrexato. Foram avaliados quatro desfechos principais: pele com lesão ausente/ quase ausente (atividade residual mínima/PASI > 90/ PGA 0 ou 1), PASI 75, variação média no DLQI e tolerabilidade, avaliada como descontinuação devido a EAs.

A pesquisa nas bases de dados foi conduzida em 2015. No total, 41 ECR foram selecionados, totalizando 20.561 participantes. Todos os estudos envolveram pacientes com psoríase em placa moderada a grave.

#### **Resultados de eficácia**

Ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe apresentaram chances significativamente maiores de alcançar os desfechos de pele com lesão ausente/quase ausente, PASI 75 e variação média no DLQI em comparação com metotrexato em 12 a 16 semanas (Tabela 16; Figura 11).

**Tabela 16. Resultados da metanálise em rede para os desfechos de eficácia em 12 a 16 semanas: pele com lesão ausente/quase ausente e variação média no DLQI.**

| Intervenção / Comparação  | OR (IC 95%)           |
|---|-----------------------|
| <b>Pele com lesão ausente/ quase ausente (atividade residual mínima/PASI &gt; 90/PGA 0 ou 1) em 12 a 16 semanas</b> |                       |
| <b>ADA vs. PBO</b>  | 27,53 (16,68 a 45,44) |
| <b>ADA vs. ETA</b>  | 1,72 (0,95 a 3,13)    |
| <b>ETA vs. PBO</b>  | 15,96 (11,52 a 22,10) |
| <b>INF vs. PBO</b>  | 43,27 (22,73 a 82,38) |

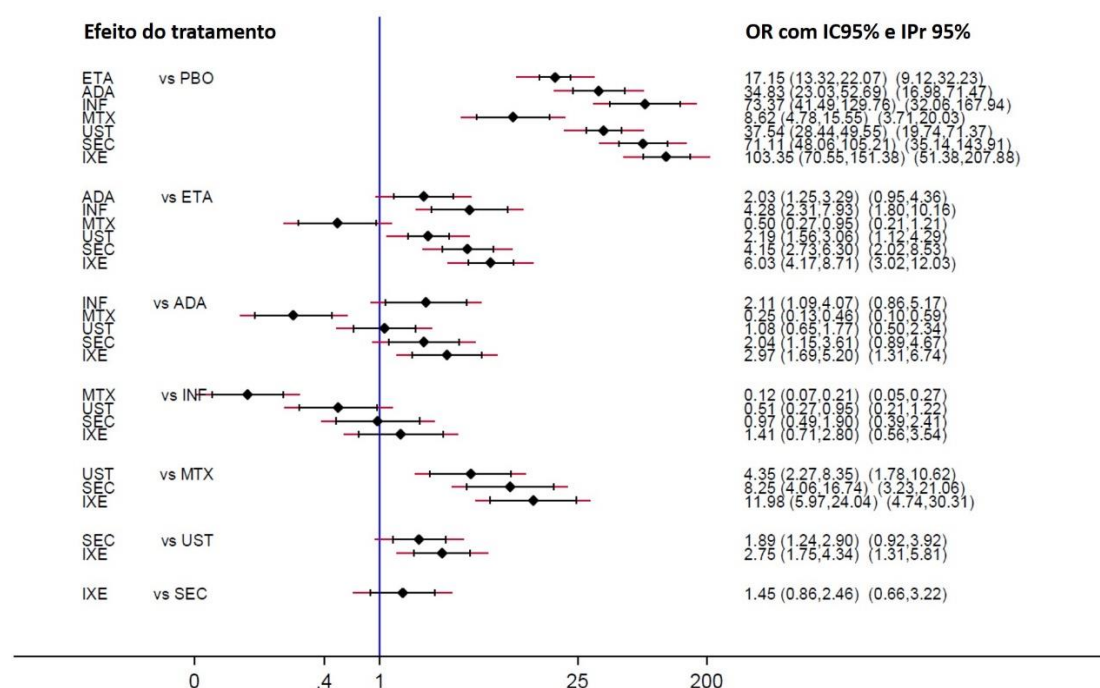
<sup>2</sup> Retirado do mercado.

| Intervenção / Comparação                         | OR (IC 95%)                  |
|--|------------------------------|
| INF vs. ADA                                      | 1,57 (0,76 a 3,26)           |
| INF vs. ETA                                      | 2,71 (1,32 a 5,56)           |
| UST vs. PBO                                      | 37,14 (26,96 a 51,16)        |
| UST vs. MTX                                      | <b>4,18 (1,90 a 9,19)</b>    |
| UST vs. ETA                                      | 2,33 (1,61 a 3,37)           |
| UST vs. ADA                                      | 1,35 (0,74 a 2,45)           |
| UST vs. INF                                      | 0,86 (0,42 a 1,75)           |
| SEC vs. PBO                                      | 72,78 (47,85 a 110,69)       |
| SEC vs. MTX                                      | <b>8,20 (3,55 a 18,91)</b>   |
| SEC vs. ETA                                      | 4,56 (3,01 a 6,91)           |
| SEC vs. ADA                                      | 2,64 (1,38 a 5,08)           |
| SEC vs. INF                                      | 1,68 (0,78 a 3,61)           |
| SEC vs. UST                                      | 1,96 (1,29 a 2,97)           |
| IXE vs. PBO                                      | 114,84 (72,80 a 181,17)      |
| IXE vs. MTX                                      | <b>12,93 (5,53 a 30,27)</b>  |
| IXE vs. ADA                                      | 4,17 (2,12 a 8,21)           |
| IXE vs. ETA                                      | 7,20 (4,92 a 10,53)          |
| IXE vs. INF                                      | 2,65 (1,22 a 5,79)           |
| IXE vs. SEC                                      | 1,58 (0,92 a 2,71)           |
| IXE vs. UST                                      | 3,09 (1,89 a 5,06)           |
| <b>Variação média no DLQI em 12 a 16 semanas</b> |                              |
| ADA vs. PBO                                      | -7,31 (-8,78 a -5,82)        |
| ADA vs. ETA                                      | 1,29 (-3,52 a 0,94)          |
| ETA vs. PBO                                      | -6,01 (-7,68 a -4,34)        |
| INF vs. PBO                                      | -8,43 (-9,79 a -7,06)        |
| INF vs. ADA                                      | -1,13 (-3,15 a 0,90)         |
| INF vs. ETA                                      | -2,42 (-4,57 a -0,26)        |
| UST vs. PBO                                      | -8,08 (-9,10 a -7,06)        |
| UST vs. MTX                                      | <b>-4,86 (-7,67 a -2,04)</b> |
| UST vs. ETA                                      | -2,07 (-4,03 a -0,11)        |
| UST vs. ADA                                      | -0,78 (-2,58 a 1,02)         |
| UST vs. INF                                      | 0,33 (-1,45 a 2,11)          |
| SEC vs. PBO                                      | -8,60 (-9,90 a -7,30)        |
| SEC vs. MTX                                      | <b>-5,37 (-8,30 a -2,45)</b> |
| SEC vs. ETA                                      | -2,59 (-4,70 a -0,47)        |
| SEC vs. ADA                                      | -1,30 (-3,28 a 0,69)         |
| SEC vs. INF                                      | -0,17 (-2,04 a 1,70)         |

| Intervenção / Comparação | OR (IC 95%)                 |
|--------------------------|-----------------------------|
| <b>SEC vs. UST</b>       | -0,51 (-1,99 a 0,96)        |
| <b>IXE vs. PBO</b>       | -8,06 (-9,71 a -6,41)       |
| <b>IXE vs. MTX</b>       | <b>-4,83 (-7,93 a 1,73)</b> |
| <b>IXE vs. ETA</b>       | -2,05 (-3,66 a -0,43)       |
| <b>IXE vs. ADA</b>       | -0,76 (-2,98 a 1,46)        |
| <b>IXE vs. INF</b>       | 0,37 (-1,77 a 2,51)         |
| <b>IXE vs. SEC</b>       | 0,54 (-1,56 a 2,64)         |
| <b>IXE vs. UST</b>       | 0,03 (-1,92 a 1,97)         |

ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; CSA: ciclosporina; DLQI: *Dermatology Life Quality Index* ETA: etanercepte; INF: infliximabe; IXE: Ixequizumabe; MTX: metotrexato; N/D: não descrito; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; OR: *odds ratio*; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe

**Figura 11. Resultados da metanálise em rede para PASI 75.**



ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe; INF: infliximabe; ETA: etanercepte; PBO: placebo; IXE: Ixequizumabe; MTX: metotrexato; IPr: intervalo preditivo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *odds ratio*.

Fonte: Jabbar-Lopez, 2017 (36).

Na classificação relativa ao tratamento por *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA)<sup>3</sup>, em termos de pele com lesão ausente/quase ausente e PASI 75, o Ixequizumabe apresentou o melhor desempenho e o metotrexato apresentou pior

<sup>3</sup> Expresso como uma porcentagem entre 0 (quando é certo que o tratamento é o pior) e 100% (quando é certo que o tratamento é o melhor).

desempenho após placebo (Tabela 17). O secuquinumabe apresentou melhor desempenho em termos de variação média no DLQI.

**Tabela 17. Classificação relativa ao tratamento (resultados em 12 a 16 semanas).**

| Tratamento           | Pele com lesão ausente/quase ausente |                     |                     | PASI 75     |                     |                     | Variação média no DLQI |                     |                     |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
|                      | SUCRA                                | Prob. de ser melhor | Classificação média | SUCRA       | Prob. de ser melhor | Classificação média | SUCRA                  | Prob. de ser melhor | Classificação média |
| <b>Adalimumabe</b>   | 46,3                                 | 0,0                 | 4,8                 | 48,7        | 0,0                 | 4,6                 | 50,8                   | 3,0                 | 4,4                 |
| <b>Etanercepte</b>   | 28,1                                 | 0,0                 | 6,0                 | 28,4        | 0,0                 | 6,0                 | 30,6                   | 0,0                 | 5,9                 |
| <b>Infliximabe</b>   | 66,5                                 | 0,6                 | 3,3                 | 81,2        | 16,1                | 2,3                 | 79,6                   | 30,7                | 2,4                 |
| <b>Ixequizumabe</b>  | <b>99,2</b>                          | <b>94,5</b>         | <b>1,1</b>          | <b>96,4</b> | <b>77,9</b>         | <b>1,3</b>          | 69,9                   | 17,5                | 3,1                 |
| <b>Metotrexato</b>   | 15,4                                 | 0,0                 | 6,9                 | 14,5        | 0,0                 | 7,0                 | 14,8                   | 0,0                 | 7,0                 |
| <b>Placebo</b>       | 0,0                                  | 0,0                 | 8,0                 | 0,0         | 0,0                 | 8,0                 | 0,1                    | 0,0                 | 8,0                 |
| <b>Secuquinumabe</b> | 85,0                                 | 4,9                 | 2,1                 | 79,0        | 6,0                 | 2,5                 | 84,5                   | <b>40,3</b>         | <b>2,1</b>          |
| <b>Ustequinumabe</b> | 59,6                                 | 0,0                 | 3,8                 | 51,9        | 0,0                 | 4,4                 | 69,7                   | 8,6                 | 3,1                 |

Lesão ausente/ quase ausente corresponde a atividade residual mínima/PASI > 90/ PGA 0 ou 1; DLQI: *dermatology life quality index*; PASI: *psoriasis area and severity index*; Prob: probabilidade; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

Nota: valores em negrito significam que a intervenção apresentou o melhor desempenho para esse desfecho

Fonte: Adaptado de Jabbar-Lopez, 2017(36).

## Resultados de segurança

Em relação à tolerabilidade, secuquimabe, ustequimabe e ixequizumabe não apresentaram diferenças significativas na comparação com metotrexato (Tabela 18). Em comparação com etanercepte, infliximabe foi associado com uma chance significativamente maior de descontinuação devido a EAs. Ixequizumabe foi associado com uma chance significativamente maior de descontinuação em comparação com adalimumabe, ustequimabe e secuquimabe (Tabela 18). Na classificação relativa ao tratamento por SUCRA, ustequimabe obteve o melhor desempenho em relação à tolerabilidade (Tabela 19).

**Tabela 18. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de descontinuação devido a EAs em 12 a 16 semanas.**

| Intervenção / Comparação                        | OR (IC 95%)        |
|---|--------------------|
| <b>Descontinuação devido a eventos adversos</b> |                    |
| ADA vs. PBO                                     | 0,67 (0,40 a 1,58) |
| ADA vs. ETA                                     | 0,65 (0,33 a 1,27) |
| ETA vs. PBO                                     | 1,03 (0,67 a 1,58) |
| INF vs. PBO                                     | 2,73 (1,29 a 5,78) |
| INF vs. ADA                                     | 4,08 (1,69 a 9,88) |
| INF vs. ETA                                     | 2,66 (1,16 a 6,09) |
| UST vs. PBO                                     | 0,65 (0,41 a 1,05) |
| UST vs. MTX                                     | 0,61 (0,22 a 1,68) |
| UST vs. ETA                                     | 0,63 (0,36 a 1,12) |
| UST vs. ADA                                     | 0,97 (0,48 a 1,96) |
| UST vs. INF                                     | 0,24 (0,10 a 0,57) |
| SEC vs. PBO                                     | 0,66 (0,34 a 1,26) |
| SEC vs. MTX                                     | 0,61 (0,20 a 1,86) |
| SEC vs. ETA                                     | 0,64 (0,31 a 1,30) |
| SEC vs. ADA                                     | 0,98 (0,43 a 2,26) |
| SEC vs. INF                                     | 0,24 (0,09 a 0,64) |
| SEC vs. UST                                     | 1,01 (0,48 a 2,12) |
| IXE vs. PBO                                     | 1,91 (1,06 a 3,45) |
| IXE vs. MTX                                     | 1,79 (0,61 a 5,21) |
| IXE vs. ADA                                     | 2,86 (1,30 a 6,27) |
| IXE vs. ETA                                     | 1,86 (1,02 a 3,39) |
| IXE vs. INF                                     | 0,70 (0,27 a 1,79) |
| IXE vs. SEC                                     | 2,91 (1,24 a 6,82) |

|                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| <b>IXE vs. UST</b> | <b>2,94 (1,42 a 6,09)</b> |
|--------------------|---------------------------|

ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; PBO: placebo; IXE: ixequizumabe; MTX: metotrexato; PGA: *physician's global assessment*; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*.

Fonte: Adaptado de Jabbar-Lopez, 2017 (36).

**Tabela 19. Classificação relativa ao tratamento (resultados em 12 a 16 semanas).**

| Descontinuação devido a EAs |             |                     |                     |
|-----------------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| Tratamento                  | SUCRA       | Prob. de ser melhor | Classificação média |
| <b>Adalimumabe</b>          | 80,5        | 29,7                | 2,4                 |
| <b>Etanercepte</b>          | 46,0        | 0,6                 | 4,8                 |
| <b>Infliximabe</b>          | 3,6         | 0,0                 | 7,8                 |
| <b>Ixequizumabe</b>         | 13,9        | 0                   | 7,0                 |
| <b>Metotrexato</b>          | 47,1        | 7,5                 | 4,7                 |
| <b>Placebo</b>              | 47,0        | 0,0                 | 4,7                 |
| <b>Secuquinumabe</b>        | 79,6        | 33,1                | 2,4                 |
| <b>Ustequinumabe</b>        | <b>82,4</b> | <b>29,1</b>         | <b>2,2</b>          |

EAs: eventos adversos; Prob: probabilidade; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

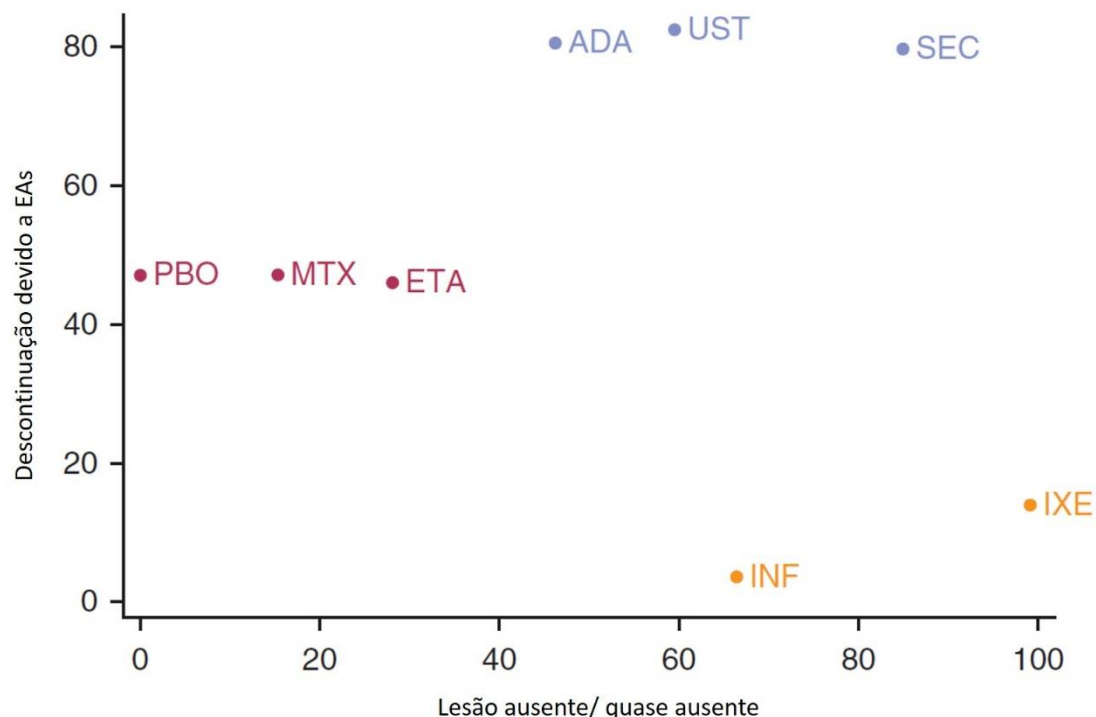
Nota: valores em negrito significam que a intervenção apresentou o melhor desempenho para esse desfecho

Fonte: Adaptado de Jabbar-Lopez, 2017(36)

A partir dos resultados encontrados, os autores classificaram os tratamentos em três grupos, considerando o conjunto eficácia (pele com lesão ausente/ quase ausente) e tolerabilidade (descontinuação devido a EAs) (Figura 12). Adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe formaram um grupo, caracterizado por alta eficácia e tolerabilidade. Infliximabe e ixequizumabe formaram outro grupo, caracterizado por alta eficácia e baixa tolerabilidade. Etanercepte, metotrexato e placebo formaram um terceiro grupo, caracterizado por baixa eficácia e tolerabilidade moderada.



**Figura 12. Gráfico da classificação com base nas estimativas de SUCRA.**



Estimativas combinadas de eficácia (pele com lesão ausente/ quase ausente -atividade residual mínima/PASI > 90/0 ou 1 no PGA) e tolerabilidade (descontinuação devido a EAs) em 12 a 16 semanas. ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe; INF: infliximabe; ETA: etanercepte; PBO: placebo; IXE: ixequizumabe; MTX: metotrexato.

Fonte: Adaptado de Jabbar-Lopez, 2017 (36).

No geral, as análises demonstraram que ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe foram significativamente melhores do que metotrexato em relação aos desfechos de eficácia. Em relação à tolerabilidade, secuquinumabe, ustequinumabe e ixequizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à tolerabilidade (descontinuação devido a EAs) em comparação com metotrexato. Na classificação relativa ao tratamento por SUCRA, ustequinumabe obteve o melhor desempenho em relação à tolerabilidade.

#### **Sbidian et al. (2017) (39)**

Sbidian et al., 2017 (39) realizaram uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança, além de classificar os agentes

sistêmicos convencionais, pequenas moléculas<sup>4</sup> e terapia biológica no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave.

A busca nas bases de dados foi realizada até dezembro de 2016. Foram considerados elegíveis ECRs com pacientes adultos (idade superior a 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriásica em que a pele tivesse sido diagnosticada com psoríase em placas moderada a grave e que estivessem em qualquer estágio de tratamento. Os tratamentos convencionais sistêmicos incluíram ésteres de ácido fumárico, acitretina, ciclosporina e metotrexato. Dentre a terapia com biológicos, foram considerados infliximabe, etanercepte, adalimumabe e certolizumabe (anti-TNF alfa), ustekinumabe (anti-IL12/23), secuquinumabe, brodalumab<sup>5</sup>, ixequizumabe (anti-IL17), tildrakizumab<sup>5</sup> e guselcumabe (anti-IL23) e outros biológicos como alefacept<sup>5</sup> e itolizumabe<sup>5</sup>. No grupo de pequenas moléculas foram incluídos apremilaste<sup>5</sup>, tofacitinibe<sup>5</sup> e ponesimod<sup>5</sup>. O desfecho primário incluiu a proporção de participantes que alcançaram pelo menos PASI 90 e a proporção de participantes com eventos adversos graves (EAG). Os desfechos secundários compreenderam a proporção de participantes que alcançaram PASI 75 na fase de indução, a proporção de participantes que alcançaram um PGA 0/1, qualidade de vida<sup>6</sup>, proporção de participantes com EAs, e proporção de participantes com pelo menos uma recidiva na fase de manutenção (entre 52 a 104 semanas). Em relação à classificação do tratamento na metanálise em rede, a hierarquia foi inferida usando o SUCRA.

A revisão incluiu 109 estudos (dos quais 74 foram incluídos na metanálise em rede), com um total de 39.882 participantes randomizados, com idade entre 27 e 56,5 anos, dentre os quais 68% eram do sexo masculino. A média geral do escore PASI no *baseline* foi 20 (variação: 9,5 a 39). A maioria dos estudos (n = 73) comparou o medicamento sistêmico com placebo, um total de 25 estudos compararam tratamentos sistêmicos com outros tratamentos sistêmicos, e 11 estudos compararam tratamentos sistêmicos com tratamentos sistêmicos e placebo.

## Resultados de eficácia

O desfecho de PASI 90 estava disponível em 58 estudos, compreendendo 31.176 participantes (87,9% dos participantes na metanálise). Em relação às classes de

<sup>4</sup> Nesta descrição serão apresentados os resultados das intervenções e comparadores estabelecidos na pergunta PICO.

<sup>5</sup> Não aprovados pela ANVISA para o tratamento de psoríase.

<sup>6</sup> *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Skindex*, *Psoriasis Disability Index (PDI)* ou *Psoriasis Symptom Inventory (PSI)*.

medicamentos, os biológicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL 23 e anti-TNF alfa foram significativamente mais eficazes em alcançar o PASI 90 do que os agentes sistêmicos convencionais (RR 8,15; IC 95% 6,07 a 10,93; RR 6,12; IC 95% 4,53 a 8,28; RR 4,37; IC 95% 3,24 a 5,89; RR 3,06; IC 95% 2,34 a 3,99; respectivamente) (Figura 13). O tratamento com anti-IL17 foi associado com uma maior chance de alcançar o PASI 90 em comparação com todas as intervenções: *versus* anti-IL12/23 RR 1,33; IC 95% 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* pequenas moléculas (RR 3,52; IC 95% 2,65 a 4,66); *versus* outros biológicos (RR 6,44; IC 95% 2,44 a 17,04); *versus* agentes sistêmicos convencionais (RR 8,15; IC 95% 6,07 a 10,93).

**Figura 13. Efeitos relativos das classes de medicamentos sobre o risco de EAs graves e PASI 90 na metanálise em rede.**

| EAG, $\tau = 0$                      |                                      |                                      |                                     |                                    |                                    |                                   |                     |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Anti-IL17                            | 1.25<br>(0.80,1.96)                  | 1.12<br>(0.56,2.22)                  | 1.12<br>(0.78,1.62)                 | 1.17<br>(0.71,1.94)                | 1.54<br>(0.68,3.52)                | <b>2.31</b><br><b>(1.20,4.48)</b> | 1.12<br>(0.82,1.52) |
| <b>1.33</b><br><b>(1.19,1.49)</b>    | Anti-IL12/23                         | 0.89<br>(0.42,1.89)                  | 0.90<br>(0.55,1.46)                 | 0.94<br>(0.52,1.69)                | 1.23<br>(0.51,2.97)                | 1.85<br>(0.89,3.83)               | 0.89<br>(0.58,1.37) |
| <b>1.86</b><br><b>(1.54,2.26)</b>    | <b>1.40</b><br><b>(1.14,1.72)</b>    | Anti-IL23                            | 1.01<br>(0.54,1.87)                 | 1.05<br>(0.50,2.21)                | 1.38<br>(0.51,3.75)                | 2.07<br>(0.89,4.82)               | 1.00<br>(0.53,1.89) |
| <b>2.66</b><br><b>(2.34,3.03)</b>    | <b>2.00</b><br><b>(1.72,2.33)</b>    | <b>1.43</b><br><b>(1.24,1.65)</b>    | Anti-TNF alfa                       | 1.05<br>(0.66,1.67)                | 1.38<br>(0.60,3.13)                | <b>2.06</b><br><b>(1.13,3.75)</b> | 0.99<br>(0.73,1.35) |
| <b>3.52</b><br><b>(2.65,4.66)</b>    | <b>2.64</b><br><b>(1.99,3.52)</b>    | <b>1.89</b><br><b>(1.43,2.49)</b>    | <b>1.32</b><br><b>(1.02,1.71)</b>   | Pequenas moléculas                 | 1.32<br>(0.55,3.12)                | 1.97<br>(0.96,4.03)               | 0.95<br>(0.63,1.42) |
| <b>6.44</b><br><b>(2.44,17.04)</b>   | <b>4.84</b><br><b>(1.83,12.84)</b>   | <b>3.46</b><br><b>(1.30,9.16)</b>    | 2.42<br>(0.92,6.35)                 | 1.83<br>(0.68,4.93)                | Outros biológicos                  | 1.50<br>(0.57,3.97)               | 0.72<br>(0.34,1.55) |
| <b>8.15</b><br><b>(6.07,10.93)</b>   | <b>6.12</b><br><b>(4.53,8.28)</b>    | <b>4.37</b><br><b>(3.24,5.89)</b>    | <b>3.06</b><br><b>(2.34,3.99)</b>   | <b>2.31</b><br><b>(1.63,3.28)</b>  | 1.26<br>(0.50,3.22)                | Agentes sistêmicos convencionais  | 0.48<br>(0.26,0.88) |
| <b>30.81</b><br><b>(25.10,37.82)</b> | <b>23.16</b><br><b>(18.70,28.68)</b> | <b>16.53</b><br><b>(13.16,20.75)</b> | <b>11.58</b><br><b>(9.55,14.03)</b> | <b>8.76</b><br><b>(6.75,11.35)</b> | <b>4.78</b><br><b>(1.81,12.66)</b> | <b>3.78</b><br><b>(2.78,5.14)</b> | Placebo             |
| PASI 90, $\tau = 0.09$               |                                      |                                      |                                     |                                    |                                    |                                   |                     |

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI 90: redução  $\geq 90\%$  no PASI; EAG: Eventos adversos graves; anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17.

Nota: As classes estão apresentadas em ordem de classificação de benefício primário. Cada célula contém a razão de risco para desfechos dicotômicos: PASI 90 e EAG, mais o IC 95%, da intervenção na respectiva coluna *versus* a intervenção na respectiva linha. As RR  $>1$  no canto esquerdo inferior e  $<1$  no canto direito superior favorecem a intervenção à esquerda. Os resultados estatisticamente significativos estão em negrito e sublinhados.

Fonte: Sbidian, 2017 (39).

Os resultados das comparações entre cada medicamento para o PASI 90 são apresentados na Figura 14. Todos os medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da psoríase no Brasil: Ixequizumabe, secuquinumabe, guselcumabe, ustequinumabe, adalimumabe, infliximabe, etanercepte foram significativamente superiores ao metotrexato: RR 8,30; IC 95% 4,18 a 16,50; RR 6,79; IC 95% 3,52 a 13,08; RR 5,38; IC 95% 3,17 a 9,13; RR 5,09; IC 95% 2,61 a 9,92; RR 3,80; IC 95% 2,26 a 6,39; RR 2,86; IC 95% 2,06 a 3,97; RR 2,76; IC 95% 1,45 a 5,26; respectivamente. Não

foram observadas diferenças significativas entre os três anti-IL17 (secuquinumabe, brodalumabe, ixequizumabe) e os dois anti-IL23 (tildrakizumab e guselcumabe). Todos os anti-IL17 (secuquinumabe, brodalumabe, ixequizumabe) e guselcumabe (anti-IL23) foram significativamente mais eficazes que três anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe). Não foram apresentadas diferenças significativas entre os anti-TNF. Além disso, ustequinumabe foi superior ao etanercepte (RR 1,85; IC 95% 1,50 a 2,27).

**Figura 14. Efeitos relativos dos medicamentos estimados a partir do modelo de metanálise em rede para PASI 90 e eventos adversos graves.**

| EAG, $\tau = 0$        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                       |                       |                       |                      |                      |                        |                        |                       |                      |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| IXE                    | 0.95<br>(0.46,1.94)    | 1.08<br>(0.52,2.25)    | 1.12<br>(0.46,2.71)    | 2.28<br>(0.44,11.96)   | 1.26<br>(0.65,2.45)    | 0.82<br>(0.04,15.77)   | 1.10<br>(0.52,2.31)    | -                      | 2.01<br>(0.35,11.72)   | 1.14<br>(0.66,1.94)    | 1.14<br>(0.54,2.42)   | 1.34<br>(0.61,2.92)   | 0.43<br>(0.05,3.56)   | 1.55<br>(0.61,3.93)  | 1.46<br>(0.49,4.35)  | 4.97<br>(0.21,117.41)  | 4.86<br>(1.03,22.88)   | 1.14<br>(0.02,57.54)  | 1.12<br>(0.66,1.90)  |
| 1.22<br>(0.92,1.62)    | SECU                   | 1.15<br>(0.56,2.35)    | 1.18<br>(0.48,2.88)    | 2.42<br>(0.46,12.69)   | 1.33<br>(0.74,2.38)    | 0.87<br>(0.05,16.71)   | 1.16<br>(0.55,2.46)    | -                      | 2.13<br>(0.36,12.44)   | 1.20<br>(0.66,2.19)    | 1.21<br>(0.56,2.61)   | 1.41<br>(0.64,3.12)   | 0.46<br>(0.06,3.78)   | 1.64<br>(0.65,4.18)  | 1.55<br>(0.52,4.62)  | 5.26<br>(0.22,124.43)  | 5.14<br>(1.09,24.29)   | 1.20<br>(0.02,61.42)  | 1.19<br>(0.69,2.03)  |
| 1.28<br>(0.95,1.71)    | 1.04<br>(0.82,1.33)    | BRODA                  | 1.03<br>(0.43,2.48)    | 2.11<br>(0.40,10.99)   | 1.16<br>(0.64,2.11)    | 0.76<br>(0.04,14.52)   | 1.01<br>(0.49,2.11)    | -                      | 1.86<br>(0.32,10.78)   | 1.05<br>(0.55,2.02)    | 1.05<br>(0.49,2.29)   | 1.23<br>(0.56,2.69)   | 0.40<br>(0.05,3.28)   | 1.43<br>(0.57,3.60)  | 1.35<br>(0.46,3.99)  | 4.59<br>(0.19,108.16)  | 4.48<br>(0.96,21.03)   | 1.05<br>(0.02,54.07)  | 1.04<br>(0.62,1.73)  |
| 1.54<br>(0.94,2.54)    | 1.26<br>(0.80,2.00)    | 1.21<br>(0.74,1.98)    | GUSEL                  | 2.04<br>(0.37,11.44)   | 1.13<br>(0.49,2.61)    | 0.74<br>(0.04,14.66)   | 0.98<br>(0.51,1.88)    | -                      | 1.80<br>(0.30,10.87)   | 1.02<br>(0.44,2.33)    | 1.02<br>(0.41,2.57)   | 1.20<br>(0.47,3.01)   | 0.39<br>(0.04,3.36)   | 1.39<br>(0.49,3.95)  | 1.31<br>(0.40,4.29)  | 4.45<br>(0.18,107.22)  | 4.35<br>(0.89,21.33)   | 1.02<br>(0.02,54.16)  | 1.00<br>(0.49,2.04)  |
| 1.32<br>(0.18,9.63)    | 1.08<br>(0.15,7.82)    | 1.04<br>(0.14,7.54)    | 0.86<br>(0.12,6.30)    | CERTO                  | 0.55<br>(0.11,2.82)    | 0.36<br>(0.01,9.79)    | 0.48<br>(0.09,2.51)    | -                      | 0.88<br>(0.09,8.79)    | 0.50<br>(0.10,2.53)    | 0.50<br>(0.09,2.67)   | 0.58<br>(0.11,3.13)   | 0.19<br>(0.01,2.49)   | 0.68<br>(0.12,3.90)  | 0.64<br>(0.10,4.01)  | 2.18<br>(0.07,71.39)   | 2.13<br>(0.25,18.10)   | 0.50<br>(0.01,33.65)  | 0.49<br>(0.10,2.36)  |
| 1.63<br>(1.25,2.12)    | 1.33<br>(1.11,1.61)    | 1.28<br>(1.10,1.48)    | 1.06<br>(0.66,1.69)    | USQ                    | 1.23<br>(0.17,8.95)    | 0.65<br>(0.03,12.36)   | 0.87<br>(0.44,1.73)    | -                      | 1.60<br>(0.28,9.10)    | 0.90<br>(0.52,1.57)    | 0.91<br>(0.44,1.86)   | 1.06<br>(0.51,2.21)   | 0.34<br>(0.04,2.78)   | 1.23<br>(0.51,2.99)  | 1.16<br>(0.41,3.33)  | 3.95<br>(0.17,92.12)   | 3.86<br>(0.84,17.71)   | 0.90<br>(0.02,45.84)  | 0.89<br>(0.57,1.39)  |
| 2.08<br>(0.29,15.00)   | 1.70<br>(0.24,12.18)   | 1.63<br>(0.23,11.74)   | 1.35<br>(0.18,9.81)    | 1.57<br>(0.10,25.02)   | 1.27<br>(0.18,9.14)    | TILDRA                 | 1.33<br>(0.07,25.55)   | -                      | 2.45<br>(0.09,70.20)   | 1.38<br>(0.07,26.03)   | 1.39<br>(0.07,26.90)  | 1.62<br>(0.08,31.47)  | 0.53<br>(0.02,18.35)  | 1.89<br>(0.09,38.10) | 1.78<br>(0.08,37.82) | 6.04<br>(0.09,428.66)  | 5.91<br>(0.23,152.37)  | 1.38<br>(0.01,180.41) | 1.36<br>(0.07,24.94) |
| 2.18<br>(1.37,3.48)    | 1.79<br>(1.15,2.77)    | 1.71<br>(1.08,2.71)    | 1.41<br>(1.21,1.65)    | 1.65<br>(0.23,12.13)   | 1.34<br>(0.86,2.08)    | 1.05<br>(0.14,7.64)    | ADA                    | -                      | 1.83<br>(0.33,10.21)   | 1.04<br>(0.53,2.03)    | 1.04<br>(0.47,2.28)   | 1.22<br>(0.55,2.68)   | 0.40<br>(0.05,3.24)   | 1.42<br>(0.56,3.58)  | 1.33<br>(0.45,3.94)  | 4.53<br>(0.20,104.39)  | 4.43<br>(0.99,19.81)   | 1.04<br>(0.02,53.58)  | 1.02<br>(0.61,1.73)  |
| 2.65<br>(0.16,43.63)   | 2.17<br>(0.13,35.51)   | 2.08<br>(0.13,34.17)   | 1.72<br>(0.10,28.45)   | 2.00<br>(0.07,60.41)   | 1.62<br>(0.10,26.65)   | 1.27<br>(0.04,38.21)   | 1.21<br>(0.07,20.07)   | ITO                    | -                      | -                      | -                     | -                     | -                     | -                    | -                    | -                      | -                      | -                     | -                    |
| 2.90<br>(1.36,6.22)    | 2.38<br>(1.14,4.95)    | 2.28<br>(1.07,4.85)    | 1.88<br>(1.01,3.51)    | 2.20<br>(0.28,17.52)   | 1.78<br>(0.85,3.75)    | 1.40<br>(0.18,11.04)   | 1.33<br>(0.72,2.46)    | 1.10<br>(0.06,19.27)   | IFX                    | 0.56<br>(0.10,3.20)    | 0.57<br>(0.13,3.37)   | 0.66<br>(0.11,3.94)   | 0.22<br>(0.02,3.03)   | 0.77<br>(0.12,4.89)  | 0.73<br>(0.11,4.69)  | 2.47<br>(0.14,44.06)   | 2.41<br>(1.04,5.59)    | 0.56<br>(0.01,39.87)  | 0.56<br>(0.10,3.00)  |
| 3.01<br>(2.46,3.68)    | 2.46<br>(2.01,3.02)    | 2.36<br>(1.83,3.04)    | 1.95<br>(1.25,3.04)    | 2.28<br>(0.32,16.44)   | 1.85<br>(1.50,2.27)    | 1.45<br>(0.20,10.36)   | 1.38<br>(0.90,2.11)    | 1.14<br>(0.07,18.60)   | 1.04<br>(0.50,2.14)    | ETA                    | 1.01<br>(0.53,1.89)   | 1.18<br>(0.58,2.38)   | 0.38<br>(0.05,3.06)   | 1.37<br>(0.57,3.28)  | 1.29<br>(0.45,3.66)  | 4.38<br>(0.19,101.76)  | 4.28<br>(0.94,19.51)   | 1.00<br>(0.02,48.82)  | 0.99<br>(0.65,1.51)  |
| 3.82<br>(2.57,5.68)    | 3.12<br>(2.21,4.41)    | 2.99<br>(1.97,4.54)    | 2.47<br>(1.54,3.96)    | 2.89<br>(0.40,21.07)   | 2.34<br>(1.60,3.44)    | 1.84<br>(0.25,13.27)   | 1.75<br>(1.09,2.82)    | 1.44<br>(0.09,23.77)   | 1.32<br>(0.63,2.75)    | 1.27<br>(0.95,1.70)    | TOFA                  | 1.17<br>(0.51,2.66)   | 0.38<br>(0.05,3.17)   | 1.36<br>(0.52,3.56)  | 1.28<br>(0.42,3.92)  | 4.35<br>(0.18,103.82)  | 4.25<br>(0.88,20.44)   | 0.99<br>(0.02,51.10)  | 0.98<br>(0.55,1.76)  |
| 4.24<br>(2.32,7.75)    | 3.47<br>(1.91,6.28)    | 3.32<br>(1.80,6.14)    | 2.75<br>(1.38,5.46)    | 3.21<br>(0.42,24.80)   | 2.60<br>(1.43,4.72)    | 2.04<br>(0.27,15.63)   | 1.94<br>(0.99,3.82)    | 1.60<br>(0.09,27.51)   | 1.46<br>(0.80,2.49)    | 1.41<br>(0.80,2.49)    | 1.11<br>(0.59,2.07)   | APRE                  | 0.32<br>(0.04,2.71)   | 1.16<br>(0.44,3.05)  | 1.09<br>(0.36,3.36)  | 3.72<br>(0.16,88.89)   | 3.64<br>(0.76,17.52)   | 0.85<br>(0.02,44.25)  | 0.84<br>(0.47,1.52)  |
| 4.92<br>(1.17,20.61)   | 4.03<br>(0.97,16.69)   | 3.86<br>(0.92,16.13)   | 3.19<br>(0.75,13.52)   | 3.73<br>(0.34,41.40)   | 3.02<br>(0.73,12.54)   | 2.37<br>(0.21,26.13)   | 2.25<br>(0.53,9.52)    | 1.86<br>(0.08,41.90)   | 1.69<br>(0.36,8.01)    | 1.64<br>(0.40,6.75)    | 1.29<br>(0.31,5.39)   | 1.16<br>(0.26,5.27)   | PONE                  | 3.58<br>(0.41,31.56) | 3.37<br>(0.35,31.96) | 11.46<br>(0.28,474.97) | 11.20<br>(0.91,137.11) | 2.62<br>(0.03,215.48) | 2.59<br>(0.34,19.85) |
| 7.40<br>(2.21,24.74)   | 6.06<br>(1.84,19.89)   | 5.80<br>(1.74,19.34)   | 4.80<br>(1.56,14.77)   | 5.60<br>(0.58,54.62)   | 4.54<br>(1.37,15.00)   | 3.56<br>(0.37,34.46)   | 3.39<br>(1.11,10.39)   | 2.80<br>(0.14,57.01)   | 2.55<br>(0.90,7.25)    | 2.46<br>(0.75,8.04)    | 1.94<br>(0.59,6.37)   | 1.75<br>(0.48,6.37)   | 1.50<br>(0.25,9.22)   | ALEFACEPT            | 0.94<br>(0.28,3.19)  | 3.20<br>(0.13,79.25)   | 3.13<br>(0.60,16.20)   | 0.73<br>(0.01,39.33)  | 0.72<br>(0.34,1.55)  |
| 7.94<br>(3.42,18.42)   | 6.49<br>(2.86,14.76)   | 6.22<br>(2.69,14.38)   | 5.14<br>(2.21,11.96)   | 6.01<br>(0.73,49.53)   | 4.87<br>(2.13,11.13)   | 3.82<br>(0.47,31.22)   | 3.64<br>(1.57,8.41)    | 3.00<br>(0.17,53.98)   | 2.73<br>(1.01,7.37)    | 2.64<br>(1.17,5.95)    | 2.08<br>(0.90,4.78)   | 1.87<br>(0.71,4.93)   | 1.61<br>(0.33,7.97)   | FUM                  | 1.07<br>(0.27,4.19)  | 3.40<br>(0.14,85.24)   | 3.32<br>(0.63,17.61)   | 0.78<br>(0.01,43.56)  | 0.77<br>(0.30,1.99)  |
| 8.14<br>(3.47,19.10)   | 6.66<br>(2.89,15.34)   | 6.38<br>(2.73,14.92)   | 5.28<br>(2.50,11.12)   | 6.17<br>(0.74,51.08)   | 4.99<br>(2.16,11.54)   | 3.92<br>(0.48,32.20)   | 3.73<br>(1.79,7.76)    | 3.08<br>(0.17,55.58)   | 2.80<br>(1.51,5.22)    | 2.71<br>(1.18,6.18)    | 2.13<br>(0.91,4.97)   | 1.92<br>(0.72,5.12)   | 1.65<br>(0.33,8.23)   | CICLO                | 1.10<br>(0.35,3.00)  | 1.03<br>(0.14,85.24)   | 0.98<br>(0.06,15.38)   | 0.23<br>(0.00,33.96)  | 0.23<br>(0.01,5.10)  |
| 8.30<br>(4.18,16.50)   | 6.79<br>(3.52,13.08)   | 6.51<br>(3.29,12.87)   | 5.38<br>(3.17,9.13)    | 6.29<br>(0.81,48.79)   | 5.09<br>(2.61,9.92)    | 4.00<br>(0.52,30.75)   | 3.80<br>(2.26,6.39)    | 3.14<br>(0.18,54.06)   | 2.86<br>(2.06,3.97)    | 2.76<br>(1.45,5.26)    | 2.17<br>(1.13,4.20)   | 1.96<br>(0.85,4.50)   | 1.69<br>(0.37,7.70)   | 1.12<br>(0.42,3.02)  | 1.05<br>(0.41,2.67)  | 1.02<br>(0.60,1.73)    | MTX                    | 0.23<br>(0.00,15.19)  | 0.23<br>(0.05,0.99)  |
| 33.10<br>(1.89,580.22) | 27.08<br>(1.54,474.83) | 25.96<br>(1.47,456.98) | 21.45<br>(1.19,386.47) | 25.07<br>(0.78,808.57) | 20.31<br>(1.16,356.13) | 15.94<br>(0.50,511.51) | 15.16<br>(0.84,272.32) | 12.51<br>(0.23,680.52) | 11.40<br>(0.60,217.26) | 11.00<br>(0.63,191.47) | 8.67<br>(0.49,153.16) | 7.81<br>(0.42,143.83) | 6.73<br>(0.28,163.29) | 4.47<br>(0.20,98.53) | 4.17<br>(0.21,81.32) | 4.07<br>(0.21,79.56)   | 3.99<br>(0.21,74.61)   | ACI                   | 0.99<br>(0.02,49.37) |
| 32.45<br>(23.61,44.60) | 26.55<br>(20.32,34.69) | 25.45<br>(18.74,34.57) | 21.03<br>(14.56,30.38) | 24.58<br>(3.46,174.73) | 19.91<br>(15.11,26.23) | 15.63<br>(2.22,110.07) | 14.87<br>(10.45,21.14) | 12.26<br>(0.76,198.53) | 11.18<br>(5.67,22.04)  | 10.79<br>(8.47,13.73)  | 8.50<br>(6.23,11.60)  | 7.66<br>(4.30,13.66)  | 6.60<br>(1.63,26.67)  | 4.39<br>(1.38,13.94) | 4.09<br>(1.88,8.88)  | 3.99<br>(1.81,8.78)    | 3.91<br>(2.16,7.08)    | 0.98<br>(0.06,17.24)  | PBO                  |
| PASI 90, $\tau = 0.9$  |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                        |                       |                       |                       |                      |                      |                        |                        |                       |                      |

EAG: evento adverso grave; ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe; CICLO: ciclosporina; ETA: etanercepte; FUM: ácido fumárico; IFX: infliximabe; ITO: itolizumabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; MTX: metotrexato; PBO: placebo; PONE: ponesimode; SECU: secuquinumabe;  $\tau$  (Tau): parâmetro de desvio padrão de heterogeneidade estimado; TILDRA: tildrakizumab; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustekinumabe

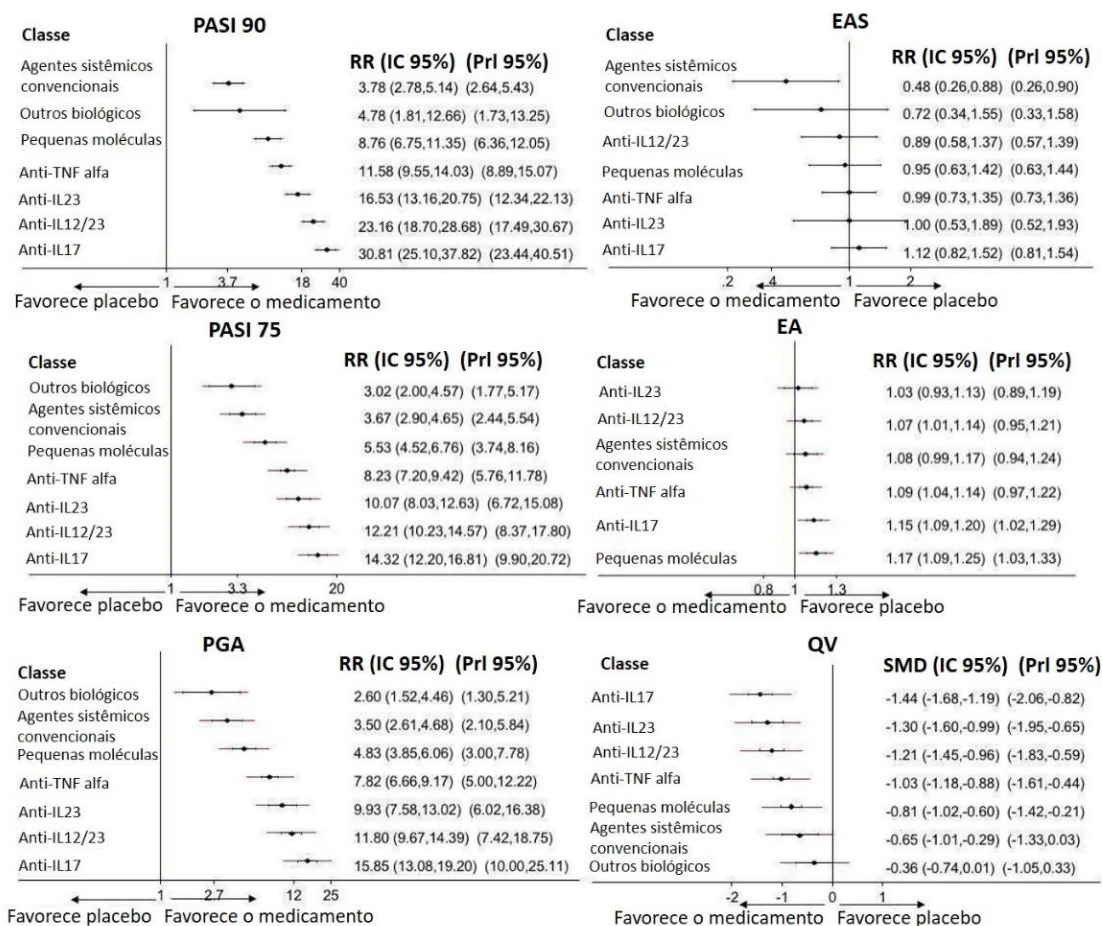
Nota: Os medicamentos são reportados em ordem de classificação de benefício primário. Cada célula contém a razão de risco e o intervalo de confiança de 95% para os dois desfechos primários (PASI 90 e EAG) da intervenção na respectiva coluna *versus* o nível de classe na respectiva linha. Razões de risco maiores que 1 para o triângulo inferior e menores que 1 para o triângulo superior favorecem o tratamento à esquerda. Resultados significativos são destacados em cinza.

Fonte: Sbidian, et al, 2017 (39).



Em relação à classe dos medicamentos, a análise de classificação para o PASI 90 realizada com o SUCRA sugeriu fortemente que os anti-IL17 foram os melhores tratamentos (*versus* placebo: RR 30,81; IC 95% 25,10 a 37,82), seguido por anti-IL12/23 (*versus* placebo: RR 23,16; IC 95% 18,70 a 28,68), anti-IL23 (*versus* placebo: RR 16,53; IC 95% 13,16 a 20,75), anti-TNF alfa (*versus* placebo: RR 11,58; IC 95% 9,55 a 14,03; SUCRA = 56,4), pequenas moléculas (*versus* placebo: RR 8,76; IC 95% 6,75 a 11,35), outros biológicos (*versus* placebo: RR 4,78; IC 95% 1,81 a 12,66) e por fim agentes sistêmicos convencionais (*versus* placebo: RR 3,78; IC 95% 2,78 a 5,14) (Figura 15).

**Figura 15. Estimativas da metanálise em rede das classes de medicamentos *versus* placebo para todos os desfechos.**

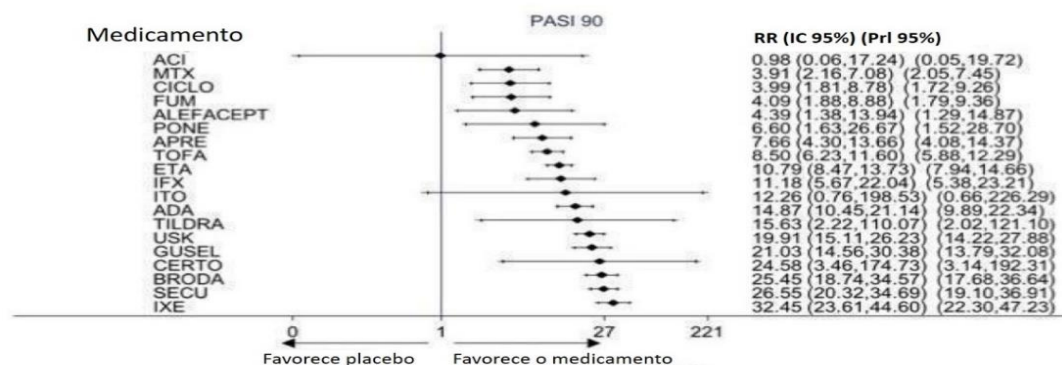


EA: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; PGA: Physician Global Assessment; PrI: intervalo preditivo; QV: escala específica de qualidade de vida; RR: razão de risco; EAG: eventos adversos graves; SMD: diferença padronizada das médias, do inglês *standardized mean difference*; anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39).

Considerando a análise de classificação para o PASI 90 de cada medicamento realizada com o SUCRA, ixekizumabe foi o melhor tratamento (*versus* placebo: RR 32,45; IC 95% 23,61 a 44,60), seguido por secuquinumabe (*versus* placebo: RR 26,55; IC 95% 20,32 a 34,69), guselcumabe (*versus* placebo: RR 21,03; IC 95% 14,56 a 30,38), ustekinumabe (*versus* placebo: RR 19,91; IC 95% 15,11 a 26,23), adalimumabe (*versus* placebo: RR 14,87,63; IC 95% 10,45 a 21,14), infliximabe (*versus* placebo: RR 11,18; IC 95% 5,67 a 22,04), etanercepte (*versus* placebo: RR 10,79; IC 95% 8,47 a 13,73), ciclosporina (*versus* placebo: RR 3,99; IC 95% 1,81 a 8,78), metotrexato (*versus* placebo: RR 3,91; IC 95% 2,16 a 7,08) e acitretina (*versus* placebo: RR 0,98; IC 95% 0,06 a 17,24) (Figura 16 - Figura 19Error! Reference source not found.).

**Figura 16. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos *versus* placebo para o PASI 90.**



PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; PGA: *Physician Global Assessment*; Prl: intervalo preditivo; RR: razão de risco; ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe; CICLO: ciclosporina; ETA: etanercepte; FUM: ácido fumárico; IFX: infliximabe; ITO: itolizumabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; MTX: metotrexato; PBO: placebo; PONE: ponesimode; SECU: secuquinumabe; TILDRA: tildrakizumab; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustekinumabe.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39)

O desfecho de PASI 75 estava disponível em 64 estudos, envolvendo 32.518 participantes (91,7% dos participantes desta revisão). Os resultados foram muito semelhantes aos resultados do PASI 90 (Figura 15 e Figura 16). Em relação às classes de medicamentos, os biológicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL 23 e anti-TNF alfa foram significativamente mais eficazes em alcançar o PASI 75 do que os agentes sistêmicos convencionais (RR 3,90; IC 95% 2,99 a 5,09; RR 3,32; IC 95% 2,51 a 4,39; RR 2,74; IC 95% 2,03 a 3,69 e RR 2,24; IC 95% 1,79 a 2,81, respectivamente) (Figura 15 e Figura 17).

**Figura 17. Efeitos relativos das intervenções (conforme a classe terapêutica e mecanismo de ação) sobre o risco de eventos adversos e sobre a resposta PASI 75 na metanálise em rede.**

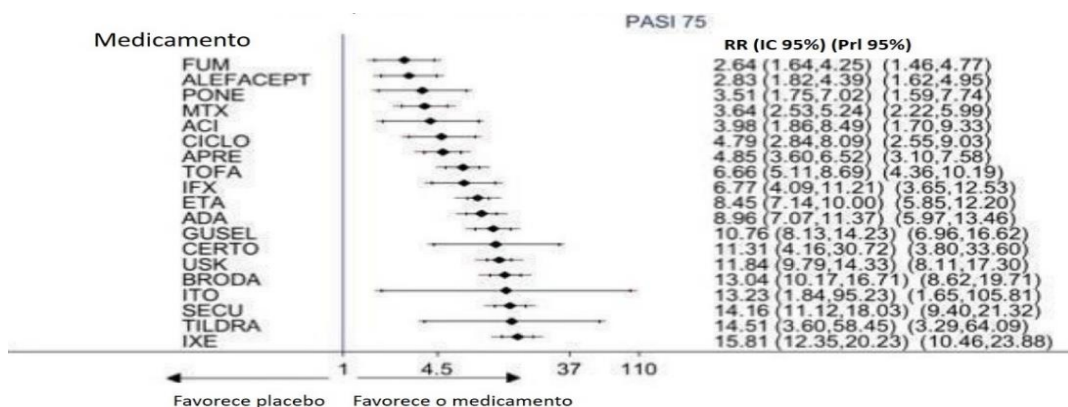
| EA, $\tau = 0.05$      |                        |                       |                     |                       |                      |  |                     |
|------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|--|---------------------|
| Anti-IL17              | 1.07<br>(1.00,1.14)    | 1.12<br>(1.00,1.25)   | 1.06<br>(1.00,1.12) | 0.98<br>(0.91,1.07)   | -                    | 1.06<br>(0.97,1.17)                    | 1.15<br>(1.09,1.20) |
| 1.17<br>(1.00,1.38)    | Anti-IL12/23           | 1.04<br>(0.93,1.17)   | 0.99<br>(0.92,1.05) | 0.92<br>(0.84,1.00)   | -                    | 0.99<br>(0.90,1.10)                    | 1.07<br>(1.01,1.14) |
| 1.42<br>(1.12,1.81)    | 1.21<br>(0.94,1.57)    | Anti-IL23             | 0.94<br>(0.86,1.04) | 0.88<br>(0.78,0.99)   | -                    | 0.95<br>(0.84,1.08)                    | 1.03<br>(0.93,1.13) |
| 1.74<br>(1.50,2.02)    | 1.48<br>(1.24,1.77)    | 1.22<br>(1.01,1.48)   | Anti-TNF<br>alfa    | 0.93<br>(0.86,1.00)   | -                    | 1.01<br>(0.92,1.09)                    | 1.09<br>(1.04,1.14) |
| 2.59<br>(2.01,3.35)    | 2.21<br>(1.70,2.88)    | 1.82<br>(1.36,2.44)   | 1.49<br>(1.20,1.86) | Pequenas<br>moléculas | -                    | 1.08<br>(0.97,1.20)                    | 1.17<br>(1.09,1.25) |
| 4.74<br>(3.07,7.31)    | 4.04<br>(2.59,6.28)    | 3.33<br>(2.10,5.27)   | 2.72<br>(1.79,4.14) | 1.83<br>(1.16,2.88)   | Outros<br>biológicos | -                                      | -                   |
| 3.90<br>(2.99,5.09)    | 3.32<br>(2.51,4.39)    | 2.74<br>(2.03,3.69)   | 2.24<br>(1.79,2.81) | 1.50<br>(1.13,2.01)   | 0.82<br>(0.54,1.25)  | Agentes<br>sistêmicos<br>convencionais | 1.08<br>(0.99,1.17) |
| 14.32<br>(12.20,16.81) | 12.21<br>(10.23,14.57) | 10.07<br>(8.03,12.63) | 8.23<br>(7.20,9.42) | 5.53<br>(4.52,6.76)   | 3.02<br>(2.00,4.57)  | 3.67<br>(2.90,4.65)                    | Placebo             |
| PASI 75, $\tau = 0.16$ |                        |                       |                     |                       |                      |  |                     |

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI 75: redução  $\geq 75\%$  no PASI; EA: Eventos adversos; anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17.

Nota: as classes estão apresentadas em ordem de classificação de benefício primário. Cada célula contém a razão de risco para desfechos dicotômicos: PASI 75 e EA, mais o IC 95%, da intervenção na respectiva coluna *versus* a intervenção na respectiva linha. As RR  $>1$  no canto esquerdo inferior e  $<1$  no canto direito superior favorecem a intervenção à esquerda. Os resultados estatisticamente significativos estão em negrito e sublinhados.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39).

**Figura 18. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos *versus* placebo para o PASI 75.**

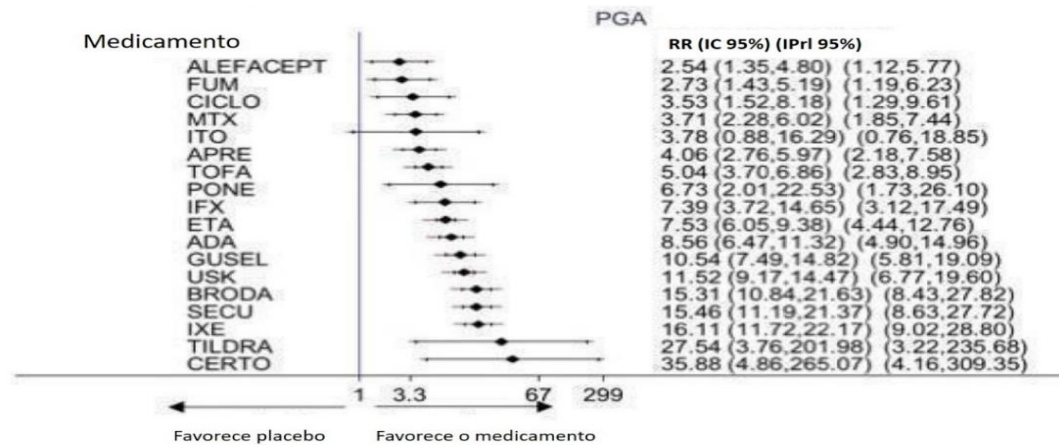


PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; PGA: *Physician Global Assessment*; PrI: intervalo preditivo; RR: razão de risco; ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe; CICLO: ciclosporina; ETA: etanercepte; FUM: ácido fumárico; IFX: infliximabe; ITO: itolizumabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; MTX: metotrexato; PBO: placebo; PONE: ponesimode; SECU: secuquinumabe; TILDRA: tildrakizumab; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustekinumabe.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39).



**Figura 19. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos *versus* placebo para o PGA.**

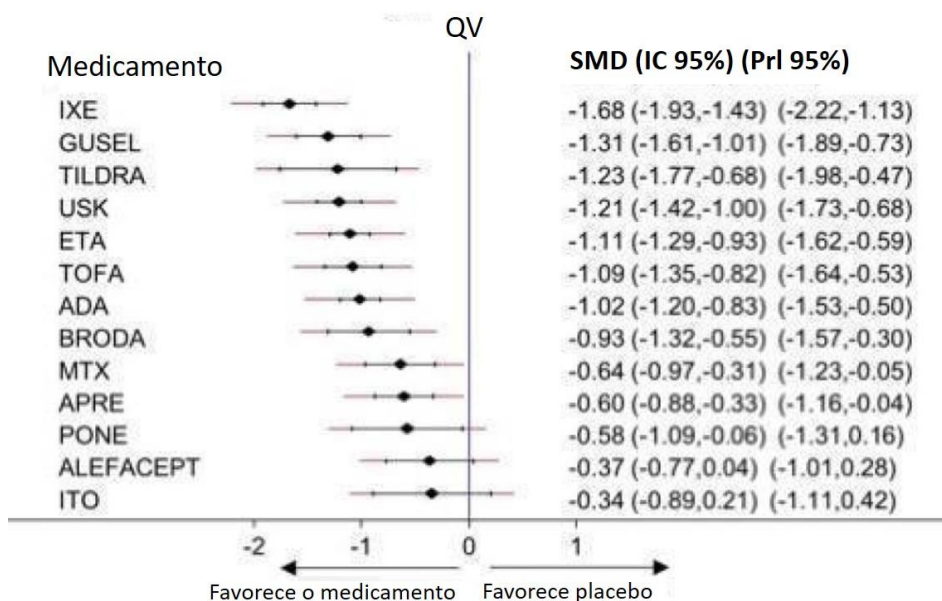


PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; PGA: *Physician Global Assessment*; PrI: intervalo preditivo; RR: razão de risco; ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe; CICLO: ciclosporina; ETA: etanercepte; FUM: ácido fumárico; IFX: infliximabe; ITO: itolizumabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; MTX: metotrexato; PBO: placebo; PONE: ponesimode; SECU: secuquinumabe; TILDRA: tildrakizumab; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustekinumabe.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39).

O desfecho qualidade de vida estava disponível em 39 estudos, envolvendo 21.745 participantes (61,3% dos participantes desta revisão). Os medicamentos anti-IL17, anti-IL23, anti-IL12/23 e anti-TNF alfa foram associados com uma chance significativamente maior de melhorar a qualidade de vida em comparação com pequenas moléculas e agentes sistêmicos convencionais (Figura 20). Considerando a análise de classificação de cada medicamento realizada com o SUCRA, ixekizumabe foi o melhor tratamento (*versus* placebo: diferença padronizada das médias, do inglês *standardized mean difference* [SMD]: -1,68; IC 95%: -1,93 a -1,43), seguido por guselcumabe (*versus* placebo: SMD: -1,31; IC 95%: -1,61 a -1,01), ustekinumabe (*versus* placebo: SMD: -1,21; IC 95%: -1,42 a -1,00), etanercepte (*versus* placebo: SMD -1.11; IC 95% -1,29 a -0,93), adalimumabe (*versus* placebo: SMD -1,02; IC 95% -1,20 a -0,83) e metotrexato (*versus* placebo: SMD -0,64; IC 95% -0,97 a -0,31) (Figura 20).

**Figura 20. Estimativas da metanálise em rede dos medicamentos *versus* placebo para qualidade de vida.**



QV: qualidade de vida; IC: intervalo de confiança; IPr: intervalo preditivo; SMD: diferença padronizada das médias, do inglês *standardized mean difference*; ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe; CICLO: ciclosporina; ETA: etanercepte; FUM: ácido fumárico; IFX: infliximabe; ITO: itolizumabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; MTX: metotrexato; PBO: placebo; PONE: ponesimode; SECU: secuquinumabe; TILDRA: tildrakizumab; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustequinumabe.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39)

O desfecho de PGA estava disponível em 56 estudos, envolvendo 31.030 participantes (87,5% dos participantes desta revisão). Os resultados foram muito semelhantes aos resultados do PASI 90 (Figura 15 e Figura 16). Todas as intervenções (anti-IL17, anti-IL23, anti-IL12/23, anti-TNF- $\alpha$ ) foram significativamente melhores do que o tratamento convencional sistêmico (RR 4,53; IC 95% 3,28 a 6,26; RR 3,37; IC 95% 2,42 a 4,71; RR 2,84; IC 95% 1,98 a 4,08 e RR 2,23; IC 95% 1,69 a 2,95, respectivamente) (Figura 21).

**Figura 21. Efeitos relativos das intervenções sobre a qualidade de vida e sobre o PGA na metanálise em rede.**

| QV, $\tau = 0.27$                    |                                     |                                    |                                      |                                      |                                      |  |                                      |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Anti-IL17                            | -0.23<br>(-0.58,0.12)               | -0.14<br>(-0.53,0.24)              | <b>-0.41</b><br><b>(-0.68,-0.14)</b> | <b>-0.62</b><br><b>(-0.94,-0.30)</b> | <b>-1.08</b><br><b>(-1.52,-0.63)</b> | <b>-0.79</b><br><b>(-1.22,-0.36)</b>   | <b>-1.44</b><br><b>(-1.68,-1.19)</b> |
| <b>1.34 (1.10,1.64)</b>              | Anti-IL12/23                        | 0.09<br>(-0.30,0.48)               | -0.18<br>(-0.47,0.11)                | <b>-0.39</b><br><b>(-0.72,-0.07)</b> | <b>-0.85</b><br><b>(-1.29,-0.40)</b> | <b>-0.56</b><br><b>(-1.00,-0.12)</b>   | <b>-1.21</b><br><b>(-1.45,-0.96)</b> |
| <b>1.60 (1.19,2.14)</b>              | 1.19 (0.87,1.62)                    | Anti-IL23                          | -0.27<br>(-0.58,0.04)                | <b>-0.48</b><br><b>(-0.85,-0.11)</b> | <b>-0.93</b><br><b>(-1.41,-0.45)</b> | <b>-0.65</b><br><b>(-1.12,-0.18)</b>   | <b>-1.30</b><br><b>(-1.60,-0.99)</b> |
| <b>2.03 (1.68,2.44)</b>              | <b>1.51</b><br><b>(1.22,1.87)</b>   | <b>1.27</b><br><b>(1.00,1.61)</b>  | Anti-TNF<br>alfa                     | -0.21<br>(-0.46,0.04)                | <b>-0.67</b><br><b>(-1.06,-0.27)</b> | -0.38<br>(-0.76,-0.01)                 | <b>-1.03</b><br><b>(-1.18,-0.88)</b> |
| <b>3.28 (2.44,4.40)</b>              | <b>2.44</b><br><b>(1.82,3.27)</b>   | <b>2.06</b><br><b>(1.46,2.90)</b>  | <b>1.62</b><br><b>(1.25,2.09)</b>    | Pequenas<br>moléculas                | -0.45<br>(-0.88,-0.02)               | -0.17<br>(-0.58,0.25)                  | <b>-0.81</b><br><b>(-1.02,-0.60)</b> |
| <b>6.09 (3.47,10.70)</b>             | <b>4.53</b><br><b>(2.57,8.01)</b>   | <b>3.82</b><br><b>(2.11,6.90)</b>  | <b>3.00</b><br><b>(1.74,5.19)</b>    | <b>1.86</b><br><b>(1.04,3.32)</b>    | Outros<br>biológicos                 | 0.29<br>(-0.14,0.71)                   | <b>-0.36</b><br><b>(-0.74,0.01)</b>  |
| <b>4.53 (3.28,6.26)</b>              | <b>3.37</b><br><b>(2.42,4.71)</b>   | <b>2.84</b><br><b>(1.98,4.08)</b>  | <b>2.23</b><br><b>(1.69,2.95)</b>    | 1.38<br>(0.97,1.98)                  | 0.74<br>(0.43,1.28)                  | Agentes<br>sistêmicos<br>convencionais | <b>-0.65</b><br><b>(-1.01,-0.29)</b> |
| <b>15.85</b><br><b>(13.08,19.20)</b> | <b>11.80</b><br><b>(9.67,14.39)</b> | <b>9.93</b><br><b>(7.58,13.02)</b> | <b>7.82</b><br><b>(6.66,9.17)</b>    | <b>4.83</b><br><b>(3.85,6.06)</b>    | <b>2.60</b><br><b>(1.52,4.46)</b>    | <b>3.50</b><br><b>(2.61,4.68)</b>      | Placebo                              |
| PGA, $\tau = 0.21$                   |                                     |                                    |                                      |                                      |                                      |  |                                      |

QV: qualidade de vida; PGA: *Physician Global Assessment*. anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17. As classes estão apresentadas em ordem de classificação de benefício primário. Cada célula contém a SMD: diferença padronizada das médias, do inglês *standardized mean difference* para desfechos dicotômicos: QV e PGA, mais o IC 95%, da intervenção na respectiva coluna *versus* a intervenção na respectiva linha. As RR >1 no canto esquerdo inferior e <1 no canto direito superior favorecem a intervenção à esquerda. Os resultados estatisticamente significativos estão em negrito e sublinhados.

Fonte: Sbidian et al, 2017 (39).

## Resultados de Segurança

O desfecho de EAG estava disponível em 60 estudos, envolvendo 30.898 participantes (87,1% dos participantes da metanálise). Não foram observadas diferenças significativas entre todas as classes de intervenções e placebo em relação ao risco de EAG (Figura 13). Entretanto, agentes anti-IL17 e agentes anti-TNF alfa tiveram maior risco de EAG comparados a agentes sistêmicos convencionais (RR 2,31; IC 95% 1,20 a 4,48; RR 2,06; IC 95% 1,13 a 3,75, respectivamente) (Figura 13). Na análise de cada medicamento, o risco de EAG foi significativamente maior para ixequinumabe, secuquinumabe e infliximabe em comparação com o metotrexato (RR 4,86; IC 95% 1,03 a 22,88; RR 5,14; IC 95% 1,09 a 24,29; RR: 2,41; IC 95%: 1,04 a 5,59, respectivamente). Para guselcumabe, ustekinumabe, adalimumabe, etanercepte não foram observadas diferenças significativas (Figura 14). Eventos cardíacos adversos maiores, infecções graves ou malignidades foram relatados tanto no grupo placebo como para os medicamentos.

O desfecho de EA estava disponível em 54 estudos, envolvendo 29.699 participantes (83,8% dos participantes desta revisão). Todas as intervenções apresentaram um risco mais significativo de EAs em comparação com placebo (Figura

13). De acordo com a análise de classificação das classes de intervenções realizada com o SUCRA em relação à todos os EAs, agentes anti-IL23 foram os melhores tratamentos, seguidos por anti-IL12/23 e então tratamento sistêmico convencional.

O estudo concluiu que os tratamentos biológicos com anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, e anti-TNF alfa demonstraram eficácia significativamente superior em comparação com os agentes sistêmicos convencionais. Adicionalmente, as proporções de EAG entre os agentes convencionais e biológicos (guselcumabe, ustekinumabe, adalimumabe e etanercepte) foram comparáveis.

### **Geng et al. (2018) (38)**

Foi realizada uma metanálise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia dos tratamentos para psoríase moderada a grave.

A busca nas bases de dados foi realizada até fevereiro de 2015. Foram incluídos ECR que avaliassem pacientes adultos com psoríase moderada a grave tratados com metotrexato, ciclosporina, ustequinumabe, etanercepte, infliximabe, briakinumab<sup>7</sup> e adalimumabe<sup>8</sup>. A psoríase moderada a grave foi definida como BSA > 10 ou PASI > 10 e DLQI > 10. Os estudos deveriam relatar taxa de resposta PASI (50, 75 e 90)<sup>9</sup>.

### **Resultados de eficácia**

No total, 33 ECR foram incluídos na revisão. Em relação à taxa de resposta PASI 75, infliximabe 5 mg foi a opção mais eficaz para o tratamento da psoríase moderada a grave em comparação com metotrexato (OR 7,69; IC 95% 3,28 a 17,36) (Figura 22). Para a comparação com ciclosporina 2,5 mg infliximabe também demonstrou superioridade (OR 9,89 ;IC 95% 2,18 a 39,43) (Figura 22).

Em relação à taxa de resposta PASI 90 *versus* metotrexato, o tratamento com ustequinumabe 45 mg foi a terapia mais eficaz, alcançando resultados significativos (OR 8,58; IC 95% 3,19 a 23,75), seguido por infliximabe 5 mg (OR 7,96; IC 95% 3,98 a 19,45) e adalimumabe (OR 5,31; IC 95% 2,25 a 13,20) (Figura 23), que também apresentaram resultados com significância estatística.

<sup>7</sup> Descontinuado antes da aprovação devido a problemas de segurança.

<sup>8</sup> Nesta descrição serão apresentados os resultados das intervenções e comparadores estabelecidos na pergunta PICO e suas respectivas doses recomendadas em bula.

<sup>9</sup> Apenas os desfechos estabelecidos na pergunta PICO (PASI 75 e 90) são apresentados nesta descrição.



**Figura 22. Metanálise em rede da resposta PASI 75 entre os medicamentos para o tratamento da psoríase.**

| Medicamentos  |                        |                         | CSA                   |                         | Etanercepte           |                       |                      |                       |                      | Infliximabe             |                          | MTX                    | Placebo             | Ustequinumabe          |                        |
|---------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
|               | ADA                    | BRI                     | 2.5 mg                | 5 mg                    | 100 mg QW             | 25 mg BIW             | 25 mg QW             | 50 mg BIW             | 50 mg QW             | 3 mg                    | 5 mg                     |                        |                     | 45 mg                  | 90 mg                  |
| ADA           | -                      | 2.25<br>(0.49,7.32)     | 0.31<br>(0.08,1.34)   | 1.50<br>(0.34,8.64)     | 0.37<br>(0.06,1.53)   | 0.43<br>(0.11,1.59)   | 0.10<br>(0.02,0.45)  | 0.55<br>(0.11,1.67)   | 0.25<br>(0.04,0.94)  | 1.39<br>(0.37,4.75)     | 3.04<br>(0.99,8.77)      | 0.39<br>(0.16,1.02)    | 0.03<br>(0.02,0.06) | 0.91<br>(0.22,2.54)    | 1.04<br>(0.25,2.91)    |
| BRI           | 0.44<br>(0.14,2.03)    | -                       | 0.14<br>(0.03,1.01)   | 0.67<br>(0.12,6.22)     | 0.16<br>(0.04,0.61)   | 0.20<br>(0.07,0.69)   | 0.04<br>(0.01,0.19)  | 0.23<br>(0.05,1.03)   | 0.11<br>(0.03,0.37)  | 0.62<br>(0.18,2.46)     | 1.37<br>(0.44,4.88)      | 0.18<br>(0.05,0.70)    | 0.01<br>(0.01,0.03) | 0.40<br>(0.15,1.02)    | 0.46<br>(0.18,1.17)    |
| CSA 2,5 mg    | 3.22<br>(0.74,12.82)   | 7.11<br>(0.99,36.73)    | -                     | 4.98<br>(1.75,13.54)    | 1.16<br>(0.13,7.39)   | 1.43<br>(0.24,7.30)   | 0.34<br>(0.04,2.07)  | 1.74<br>(0.23,8.30)   | 0.78<br>(0.10,4.39)  | 4.42<br>(0.85,20.65)    | 9.89<br>(2.18,39.43)     | 1.29<br>(0.37,3.97)    | 0.09<br>(0.01,0.35) | 2.88<br>(0.46,12.78)   | 3.32<br>(0.51,14.83)   |
| CSA 5 mg      | 0.67<br>(0.12,2.95)    | 1.49<br>(0.16,8.29)     | 0.20<br>(0.07,0.57)   | -                       | 0.24<br>(0.02,1.67)   | 0.29<br>(0.04,1.67)   | 0.07<br>(0.01,0.47)  | 0.36<br>(0.03,1.95)   | 0.16<br>(0.01,1.02)  | 0.91<br>(0.12,4.84)     | 2.06<br>(0.30,9.18)      | 0.44<br>(0.14,1.57)    | 0.02<br>(0.00,0.08) | 0.60<br>(0.07,2.96)    | 0.69<br>(0.08,3.38)    |
| ETA 100 mg QW | 2.73<br>(0.65,17.41)   | 6.15<br>(1.63,23.99)    | 0.86<br>(0.14,7.79)   | 4.15<br>(0.60,51.05)    | -                     | 1.23<br>(0.35,5.34)   | 0.28<br>(0.08,1.07)  | 1.46<br>(0.62,3.62)   | 0.66<br>(0.22,2.09)  | 3.85<br>(0.86,19.38)    | 8.51<br>(2.13,40.28)     | 1.11<br>(0.26,5.97)    | 0.07<br>(0.02,0.24) | 2.48<br>(0.80,7.72)    | 2.85<br>(0.91,8.85)    |
| ETA 25 mg BIW | 2.32<br>(0.63,8.84)    | 5.07<br>(1.44,14.66)    | 0.70<br>(0.14,4.22)   | 3.40<br>(0.60,27.08)    | 0.82<br>(0.19,2.89)   | -                     | 0.28<br>(0.06,1.16)  | 1.43<br>(0.39,4.95)   | 0.55<br>(0.15,1.65)  | 3.19<br>(0.77,11.49)    | 7.09<br>(1.92,22.79)     | 0.90<br>(0.24,3.19)    | 0.06<br>(0.02,0.13) | 2.02<br>(0.72,4.84)    | 2.32<br>(0.81,5.63)    |
| ETA 25 mg QW  | 9.73<br>(2.22,58.96)   | 22.27<br>(5.23,85.70)   | 2.97<br>(0.48,27.13)  | 14.40<br>(2.13,179.59)  | 3.55<br>(0.94,12.49)  | 3.60<br>(0.86,16.14)  | -                    | 5.25<br>(1.99,13.30)  | 2.37<br>(0.73,7.27)  | 13.91<br>(2.92,65.68)   | 29.78<br>(7.31,139.88)   | 3.86<br>(0.91,20.80)   | 0.26<br>(0.05,1.37) | 8.81<br>(2.69,28.14)   | 10.19<br>(3.01,31.84)  |
| ETA 50 mg BIW | 1.83<br>(0.60,9.27)    | 4.29<br>(0.97,18.85)    | 0.58<br>(0.12,4.32)   | 2.75<br>(0.51,30.05)    | 0.69<br>(0.28,1.62)   | 0.70<br>(0.20,2.55)   | 0.19<br>(0.08,0.50)  | -                     | 0.45<br>(0.23,0.89)  | 2.65<br>(0.76,10.26)    | 5.70<br>(1.94,21.09)     | 0.74<br>(0.24,3.10)    | 0.05<br>(0.01,0.21) | 1.68<br>(0.81,3.59)    | 1.85<br>(0.48,7.46)    |
| ETA 50 mg QW  | 4.05<br>(1.07,23.01)   | 9.31<br>(2.69,31.37)    | 1.28<br>(0.23,10.48)  | 6.17<br>(0.98,71.10)    | 1.51<br>(0.48,4.51)   | 1.81<br>(0.61,6.84)   | 0.42<br>(0.14,1.36)  | 2.21<br>(1.12,4.33)   | -                    | 5.75<br>(1.43,27.06)    | 12.64<br>(3.64,54.57)    | 1.65<br>(0.44,7.93)    | 0.11<br>(0.04,0.30) | 3.75<br>(1.36,9.87)    | 4.28<br>(1.56,11.25)   |
| IFX 3 mg      | 0.72<br>(0.21,2.67)    | 1.61<br>(0.41,5.67)     | 0.23<br>(0.05,1.17)   | 1.10<br>(0.21,8.04)     | 0.26<br>(0.05,1.16)   | 0.31<br>(0.09,1.30)   | 0.07<br>(0.02,0.34)  | 0.38<br>(0.10,1.31)   | 0.17<br>(0.04,0.70)  | -                       | 2.18<br>(1.10,4.75)      | 0.29<br>(0.10,0.87)    | 0.02<br>(0.01,0.05) | 0.65<br>(0.19,1.97)    | 0.74<br>(0.21,2.29)    |
| IFX 5 mg      | 0.33<br>(0.11,1.01)    | 0.73<br>(0.20,2.28)     | 0.10<br>(0.03,0.46)   | 0.49<br>(0.11,3.34)     | 0.12<br>(0.02,0.47)   | 0.14<br>(0.04,0.52)   | 0.03<br>(0.01,0.14)  | 0.18<br>(0.05,0.51)   | 0.08<br>(0.02,0.27)  | 0.46<br>(0.21,0.91)     | -                        | 0.13<br>(0.06,0.31)    | 0.01<br>(0.00,0.02) | 0.29<br>(0.09,0.78)    | 0.34<br>(0.11,0.90)    |
| MTX           | 2.55<br>(0.99,6.18)    | 5.57<br>(1.42,18.42)    | 0.78<br>(0.25,2.68)   | 2.25<br>(0.64,6.94)     | 0.90<br>(0.17,3.89)   | 1.11<br>(0.31,4.20)   | 0.26<br>(0.05,1.10)  | 1.35<br>(0.32,4.20)   | 0.61<br>(0.13,2.26)  | 3.49<br>(1.15,9.75)     | 7.69<br>(3.28,17.36)     | -                      | 0.05<br>(0.00,0.15) | 2.26<br>(0.63,6.30)    | 2.59<br>(0.72,7.30)    |
| Placebo       | 30.93<br>(16.26,58.97) | 84.29<br>(37.74,187.34) | 11.71<br>(2.86,69.09) | 55.90<br>(12.23,452.23) | 13.57<br>(4.22,41.45) | 16.61<br>(7.77,43.27) | 3.83<br>(0.73,18.81) | 20.24<br>(4.73,75.32) | 9.10<br>(3.34,24.47) | 53.49<br>(19.24,158.08) | 117.81<br>(54.46,286.70) | 19.04<br>(6.83,242.20) | -                   | 33.57<br>(20.28,55.73) | 38.81<br>(22.22,64.79) |
| USQ 45 mg     | 1.09<br>(0.39,4.55)    | 2.48<br>(0.98,6.47)     | 0.35<br>(0.08,2.18)   | 1.66<br>(0.34,14.71)    | 0.40<br>(0.13,1.26)   | 0.49<br>(0.21,1.38)   | 0.11<br>(0.04,0.37)  | 0.60<br>(0.28,1.23)   | 0.27<br>(0.10,0.74)  | 1.54<br>(0.51,5.35)     | 3.43<br>(1.28,10.57)     | 0.44<br>(0.16,1.58)    | 0.03<br>(0.02,0.05) | -                      | 1.19<br>(0.34,4.29)    |
| USQ 90 mg     | 0.96<br>(0.34,3.97)    | 2.17<br>(0.85,5.68)     | 0.30<br>(0.07,1.95)   | 1.44<br>(0.30,13.07)    | 0.35<br>(0.11,1.10)   | 0.43<br>(0.18,1.23)   | 0.10<br>(0.03,0.33)  | 0.54<br>(0.13,2.07)   | 0.23<br>(0.09,0.64)  | 1.36<br>(0.44,4.82)     | 2.97<br>(1.11,9.46)      | 0.39<br>(0.14,1.40)    | 0.03<br>(0.02,0.05) | 0.84<br>(0.23,2.94)    | -                      |

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ADA: adalimumabe; CSA: ciclosporina A; BRI: briakinumab; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; USQ: ustequinumabe; BIW: duas vezes por semana; QW: uma vez por semana.

Fonte: adaptado de Geng et al, 2018 (38).

**Figura 23. Metanálise em rede da resposta PASI 90 entre os medicamentos para o tratamento da psoríase.**

| Medicamentos | Etanercepte       |                    |                   |                  |                  |                   |                   |                   |                  |                  |                   |                   |
|--------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|              | ADA               | BRI                | CSA 5 mg          | 25 mg BIW        | 25 mg QW         | 50 mg BIW         | 3 mg              | 5 mg              | MTX              | Placebo          | 45 mg             | 90 mg             |
| ADA          | -                 | 3.84 (1.16,11.56)  | 0.66 (0.11,4.09)  | 0.33 (0.12,1.04) | 0.08 (0.02,0.33) | 0.70 (0.28,1.85)  | 1.03 (0.35,3.58)  | 1.50 (0.58,4.27)  | 0.19 (0.08,0.44) | 0.03 (0.01,0.06) | 1.60 (0.63,4.31)  | 1.71 (0.64,4.60)  |
| BRI          | 0.26 (0.09,0.86)  | -                  | 0.17 (0.03,1.36)  | 0.09 (0.04,0.25) | 0.02 (0.00,0.08) | 0.18 (0.10,0.38)  | 0.27 (0.08,1.14)  | 0.39 (0.13,1.44)  | 0.05 (0.02,0.16) | 0.01 (0.00,0.02) | 0.42 (0.18,1.11)  | 0.45 (0.19,1.15)  |
| CSA 5 mg     | 1.51 (0.24,9.19)  | 5.76 (0.73,39.77)  | -                 | 0.50 (0.07,3.26) | 0.12 (0.01,0.91) | 1.09 (0.16,6.79)  | 1.58 (0.25,9.60)  | 2.27 (0.38,12.56) | 0.28 (0.06,1.23) | 0.05 (0.01,0.27) | 2.48 (0.34,15.66) | 2.65 (0.37,17.51) |
| ETA 25 mg    | 3.03              | 11.47              | 2.00              | -                | 0.23             | 2.12              | 3.13              | 4.52              | 0.56             | 0.09             | 4.79              | 5.20              |
| BIW          | (0.96,8.27)       | (4.06,27.25)       | (0.31,14.20)      |                  | (0.06,0.74)      | (1.04,4.02)       | (0.90,11.65)      | (1.51,13.74)      | (0.17,1.64)      | (0.04,0.18)      | (1.92,11.25)      | (2.01,11.76)      |
| ETA 25 mg    | 13.17             | 50.02              | 8.64              | 4.34             | -                | 9.08              | 13.87             | 19.96             | 2.54             | 0.39             | 20.56             | 22.36             |
| QW           | (3.06,58.45)      | (12.01,212.82)     | (1.10,79.40)      | (1.36,17.31)     |                  | (2.86,33.94)      | (2.99,74.25)      | (4.65,97.31)      | (0.53,10.70)     | (0.11,1.48)      | (5.65,85.77)      | (5.77,93.02)      |
| ETA 50 mg    | 1.42              | 5.43               | 0.92              | 0.47             | 0.11             | -                 | 1.46              | 2.12              | 0.27             | 0.04             | 2.27              | 2.46              |
| BIW          | (0.54,3.57)       | (2.62,10.08)       | (0.15,6.31)       | (0.25,0.96)      | (0.03,0.35)      |                   | (0.51,5.15)       | (0.85,6.07)       | (0.10,0.70)      | (0.02,0.07)      | (1.21,4.37)       | (1.25,4.56)       |
| IFX 3 mg     | 0.97              | 3.71               | 0.63              | 0.32             | 0.07             | 0.68              | -                 | 1.45              | 0.18             | 0.03             | 1.55              | 1.68 (0.45,4.92)  |
|              | (0.28,2.87)       | (0.88,12.40)       | (0.10,4.03)       | (0.09,1.11)      | (0.01,0.33)      | (0.19,1.97)       |                   | (0.74,2.71)       | (0.06,0.43)      | (0.01,0.07)      | (0.43,4.64)       |                   |
| IFX 5 mg     | 0.67              | 2.56               | 0.44              | 0.22             | 0.05             | 0.47              | 0.69              | -                 | 0.13             | 0.02             | 1.07              | 1.16              |
|              | (0.23,1.71)       | (0.70,7.58)        | (0.08,2.63)       | (0.07,0.66)      | (0.01,0.21)      | (0.16,1.18)       | (0.37,1.36)       |                   | (0.05,0.25)      | (0.01,0.04)      | (0.36,2.79)       | (0.37,3.04)       |
| MTX          | 5.31 (2.25,13.20) | 20.30 (6.20,62.98) | 3.55 (0.81,17.74) | 1.79 (0.61,5.77) | 0.39 (0.09,1.89) | 3.77 (1.43,10.05) | 5.50 (2.32,16.93) | 7.96 (3.98,19.45) | -                | 0.16 (0.07,0.34) | 8.58 (3.19,23.75) | 9.20 (3.33,25.36) |
| Placebo      | 33.59             | 130.12             | 22.14             | 11.08            | 2.57             | 23.55             | 35.13             | 51.03             | 6.34             | -                | 53.93             | 58.50             |
|              | (16.46,70.67)     | (52.97,292.89)     | (3.73,137.96)     | (5.43,26.18)     | (0.67,8.86)      | (13.83,43.77)     | (13.99,103.31)    | (23.99,121.47)    | (2.92,13.46)     |                  | (29.01,100.56)    | (29.98,110.26)    |
| USQ 45 mg    | 0.63              | 2.41               | 0.40              | 0.21             | 0.05             | 0.44              | 0.65              | 0.93              | 0.12             | 0.02             | -                 | 1.09              |
|              | (0.23,1.58)       | (0.90,5.51)        | (0.06,2.91)       | (0.09,0.52)      | (0.01,0.18)      | (0.23,0.82)       | (0.22,2.31)       | (0.36,2.81)       | (0.04,0.31)      | (0.01,0.03)      |                   | (0.66,1.67)       |
| USQ 90 mg    | 0.58              | 2.21               | 0.38              | 0.19             | 0.04             | 0.41              | 0.60              | 0.86              | 0.11             | 0.02             | 0.92              | -                 |
|              | (0.22,1.57)       | (0.87,5.33)        | (0.06,2.69)       | (0.09,0.50)      | (0.01,0.17)      | (0.22,0.80)       | (0.20,2.24)       | (0.33,2.74)       | (0.04,0.30)      | (0.01,0.03)      | (0.60,1.52)       |                   |

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ADA: adalimumabe; CSA: ciclosporina A; BRI: briakinumab; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; USQ: ustequinumabe; BIW: duas vezes por semana; QW: uma vez por semana.

Fonte: Geng et al 2018 (38).

Os resultados da metanálise sugeriram que, a maioria dos medicamentos biológicos apresentou superioridade em relação aos medicamentos sistêmicos convencionais para o desfecho PASI 75 para o tratamento da psoríase moderada a grave. Entre os medicamentos biológicos o infliximabe 5 mg parece ser a opção mais eficaz, quando avaliado pelo desfecho PASI 75, já os resultados de PASI 90 indicam o ustequinumabe como melhor opção.

#### ***Lv et al. (2018) (40)***

Lv et al. 2018 (40), realizaram uma metanálise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de anti-metabólitos, anti-IL12/23, anti-IL17, agentes anti-células T e anti-TNF- $\alpha$  no tratamento da psoríase.

Foram considerados elegíveis ECRs envolvendo pacientes diagnosticados com psoríase, tratados com antimetabólitos (metotrexato), anti-IL12/23 (ustequinumabe, guselcumabe, briakinumab<sup>10</sup> e tildrakizumab<sup>11</sup>), anti-IL17 (secuquinumabe, brodalumabe e ixequizumabe), agentes anti-células T (efalizumab<sup>12</sup>, alefacept<sup>11</sup>, hu1124 e Itolizumab<sup>11</sup>), anti-TNF- $\alpha$  (adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe). Os desfechos de eficácia incluíram PASI, DLQI e PGA. Os desfechos de segurança compreenderam a incidência de todos os EAs, infecção, nasofaringite, cefaleia e infecção do trato respiratório superior.

No total, 75 estudos foram incluídos na metanálise em rede, incluindo 25.108 pacientes.

#### **Resultados de eficácia**

Em relação ao PASI 75, todas as terapias apresentaram OR significativamente maior em comparação com placebo. Adicionalmente, anti-IL17, anti-IL12/23 e anti-TNF- $\alpha$  foram mais eficazes do que os antimetabólitos (metotrexato) (OR19,5; ICr 95% 7,0 a 53,0; OR 13,6; ICr 95% 5,2 a 35,2; OR 5,9; ICr 95% 2,5 a 13,7, respectivamente) (Figura 24).

Em relação ao PASI 90, todos os tratamentos foram significativamente mais eficazes do que placebo. Os anti-IL17, anti-IL12/23 e anti-TNF- $\alpha$  apresentaram ORs significativamente maiores do que os antimetabólitos (metotrexato) (OR 24,0; ICr 95%

<sup>10</sup> Descontinuado antes da aprovação devido a problemas de segurança. Não aprovado no Brasil para o tratamento de psoríase.

<sup>11</sup> Não aprovado pela ANVISA para o tratamento de psoríase.

<sup>12</sup> Retirado do mercado.



6,7 a 84,8; OR 11,0; ICr 95% 3,3 a 35,5; OR 5,0; ICr 95% 1,7 a 14,3, respectivamente) (Figura 24).

Considerando o DLQI, apenas duas classes foram superiores em comparação com placebo: anti-IL12/23 e anti-TNF- $\alpha$  (OR13,8; ICr 4,6 a 23,3; OR9,6; ICr 1,2 a 18,1; respectivamente). Para o PGA, todos os medicamentos foram superiores ao placebo, e anti-IL12/23, anti-IL17, e anti-TNF- $\alpha$  apresentaram uma resposta melhor em comparação com antimetabólitos (metotrexato) (OR 6,62; ICr 95% 1,68 a 25,79; OR 21,54; ICr 95% 4,57 a 101,49; OR 4,06; ICr 95% 1,20 a 13,60, respectivamente) (Figura 25).

**Figura 24. Comparação em rede dos diferentes tratamentos para redução no PASI em pacientes com psoríase.**

|                    | PBO               | AM                        | ANT                        | Anti-IL12/23                | Anti-IL17                    | Anti-TNF- $\alpha$          |
|--------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>PASI 50</b>     |                   |                           |                            |                             |                              |                             |
| PBO                | I                 | <b>3.16 (1.31, 7.69)</b>  | <b>4.31 (2.86, 6.49)</b>   | <b>49.4 (27.11, 90.02)</b>  | <b>5.64 (1.11, 32.79)</b>    | <b>18.36 (12.68, 26.84)</b> |
| AM                 | 0.32 (0.13, 0.76) | I                         | 1.36 (0.51, 3.63)          | <b>15.64 (5.37, 45.60)</b>  | 1.79 (0.28, 12.81)           | <b>5.81 (2.51, 13.74)</b>   |
| ANT                | 0.23 (0.15, 0.35) | 0.73 (0.28, 1.97)         | I                          | <b>11.47 (5.58, 23.81)</b>  | 1.31 (0.24, 7.92)            | <b>4.26 (2.46, 7.46)</b>    |
| Anti-IL12/23       | 0.02 (0.01, 0.04) | 0.06 (0.02, 0.19)         | 0.09 (0.04, 0.18)          | I                           | <b>0.12 (0.02, 0.73)</b>     | <b>0.37 (0.18, 0.75)</b>    |
| Anti-IL17          | 0.18 (0.03, 0.90) | 0.56 (0.08, 3.60)         | 0.76 (0.13, 4.14)          | 8.67 (1.36, 49.40)          | I                            | <b>3.25 (0.53, 17.64)</b>   |
| Anti-TNF- $\alpha$ | 0.05 (0.04, 0.08) | 0.17 (0.07, 0.40)         | 0.23 (0.13, 0.41)          | 2.69 (1.34, 5.42)           | 0.31 (0.06, 1.88)            | I                           |
| <b>PASI 75</b>     |                   |                           |                            |                             |                              |                             |
| PBO                | I                 | <b>3.19 (1.32, 7.69)</b>  | <b>7.69 (4.31, 14.01)</b>  | <b>42.95 (27.94, 66.69)</b> | <b>62.18 (36.6, 104.58)</b>  | <b>18.73 (13.46, 26.58)</b> |
| AM                 | 0.31 (0.13, 0.76) | I                         | 2.41 (0.85, 7.03)          | <b>13.60 (5.21, 35.16)</b>  | <b>19.49 (7.03, 52.98)</b>   | <b>5.93 (2.53, 13.74)</b>   |
| ANT                | 0.13 (0.07, 0.23) | 0.41 (0.14, 1.17)         | I                          | <b>5.58 (2.69, 11.59)</b>   | <b>8.00 (3.63, 17.46)</b>    | <b>2.44 (1.25, 4.81)</b>    |
| Anti-IL12/23       | 0.02 (0.01, 0.04) | 0.07 (0.03, 0.19)         | 0.18 (0.09, 0.37)          | I                           | 1.43 (0.77, 2.64)            | <b>0.44 (0.27, 0.71)</b>    |
| Anti-IL17          | 0.02 (0.01, 0.03) | 0.05 (0.02, 0.14)         | 0.12 (0.06, 0.28)          | 0.70 (0.38, 1.30)           | I                            | <b>0.30 (0.17, 0.56)</b>    |
| Anti-TNF- $\alpha$ | 0.05 (0.04, 0.07) | 0.17 (0.07, 0.39)         | 0.41 (0.21, 0.80)          | 2.29 (1.40, 3.71)           | 3.29 (1.79, 5.99)            | I                           |
| <b>PASI 90</b>     |                   |                           |                            |                             |                              |                             |
| PBO                | I                 | <b>3.78 (1.26, 11.47)</b> | <b>10.07 (2.44, 49.40)</b> | <b>41.68 (24.78, 70.11)</b> | <b>90.02 (46.53, 179.47)</b> | <b>18.92 (12.43, 29.08)</b> |
| AM                 | 0.26 (0.09, 0.79) | I                         | 2.66 (0.43, 18.17)         | <b>11.02 (3.35, 35.52)</b>  | <b>24.05 (6.69, 84.77)</b>   | <b>5.00 (1.75, 14.30)</b>   |
| ANT                | 0.10 (0.02, 0.41) | 0.38 (0.06, 2.32)         | I                          | 4.14 (0.77, 18.73)          | <b>9.03 (1.62, 42.52)</b>    | 1.88 (0.36, 8.25)           |
| Anti-IL12/23       | 0.02 (0.01, 0.04) | 0.09 (0.03, 0.30)         | 0.24 (0.05, 1.30)          | I                           | <b>2.18 (1.03, 4.62)</b>     | <b>0.45 (0.26, 0.80)</b>    |
| Anti-IL17          | 0.01 (0.01, 0.02) | 0.04 (0.01, 0.15)         | 0.11 (0.02, 0.62)          | 0.46 (0.22, 0.97)           | I                            | <b>0.21 (0.10, 0.44)</b>    |
| Anti-TNF- $\alpha$ | 0.05 (0.03, 0.08) | 0.20 (0.07, 0.57)         | 0.53 (0.12, 2.75)          | 2.20 (1.25, 3.90)           | 4.81 (2.27, 10.07)           | I                           |

PASI 50: redução  $\geq 50\%$  no PASI; PASI 75: redução  $\geq 75\%$  no PASI; PASI 90: redução  $\geq 90\%$  no PASI; AM: anti-metabólitos; anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17; PBO: placebo.

Nota: os dados com diferença estatisticamente significativa estão em negrito, destacados na região superior de cada desfecho.

Fonte: Lv et al, 2018 (40).

**Figura 25. Comparação em rede dos diferentes tratamentos para DLQI e PGA em pacientes com psoríase.**

|                                       | PBO                    | AM                     | ANT                   | Anti-IL12/23          | Anti-IL17             | Anti-TNF- $\alpha$   |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Dermatology Life Quality Index</b> |                        |                        |                       |                       |                       |                      |
| PBO                                   | I                      | 3.34 (-18.48, 24.82)   | 2.75 (-29.15, 34.17)  | 13.75 (4.61, 23.03)   | 7.59 (-13.44, 28.50)  | 9.61 (1.15, 18.11)   |
| AM                                    | -3.34 (-24.82, 18.48)  | I                      | -0.55 (-39.1, 37.58)  | 10.44 (-12.65, 33.71) | 4.29 (-25.36, 33.83)  | 6.25 (-14.6, 27.26)  |
| ANT                                   | -2.75 (-34.17, 29.15)  | 0.55 (-37.58, 39.10)   | I                     | 10.98 (-21.69, 44.20) | 4.80 (-33.03, 42.39)  | 6.83 (-25.58, 39.77) |
| Anti-IL12/23                          | -13.75 (-23.03, -4.61) | -10.44 (-33.71, 12.65) | -10.98 (-44.2, 21.69) | I                     | -6.15 (-29.1, 16.45)  | -4.13 (-15.66, 7.49) |
| Anti-IL17                             | -7.59 (-28.5, 13.44)   | -4.29 (-33.83, 25.36)  | -4.80 (-42.39, 33.03) | 6.15 (-16.45, 29.10)  | I                     | 2.02 (-19.49, 23.74) |
| Anti-TNF- $\alpha$                    | -9.61 (-18.11, -1.15)  | -6.25 (-27.26, 14.60)  | -6.83 (-39.77, 25.58) | 4.13 (-7.49, 15.66)   | -2.02 (-23.74, 19.49) | I                    |
| <b>Physician's Global Assessment</b>  |                        |                        |                       |                       |                       |                      |
| PBO                                   | I                      | 4.48 (1.25, 16.28)     | 2.48 (1.14, 5.53)     | 29.67 (16.78, 52.98)  | 95.58 (38.09, 252.14) | 18.17 (10.80, 30.88) |
| AM                                    | 0.22 (0.06, 0.80)      | I                      | 0.55 (0.12, 2.51)     | 6.62 (1.68, 25.79)    | 21.54 (4.57, 101.49)  | 4.06 (1.20, 13.60)   |
| ANT                                   | 0.40 (0.18, 0.88)      | 1.80 (0.40, 8.17)      | I                     | 11.94 (4.48, 31.82)   | 38.86 (11.47, 134.29) | 7.32 (2.80, 18.73)   |
| Anti-IL12/23                          | 0.03 (0.02, 0.06)      | 0.15 (0.04, 0.59)      | 0.08 (0.03, 0.22)     | I                     | 3.25 (1.21, 8.94)     | 0.61 (0.32, 1.20)    |
| Anti-IL17                             | 0.01 (0.00, 0.03)      | 0.05 (0.01, 0.22)      | 0.03 (0.01, 0.09)     | 0.31 (0.11, 0.83)     | I                     | 0.19 (0.07, 0.52)    |
| Anti-TNF- $\alpha$                    | 0.06 (0.03, 0.09)      | 0.25 (0.07, 0.84)      | 0.14 (0.05, 0.36)     | 1.63 (0.84, 3.16)     | 5.31 (1.93, 14.88)    | I                    |

AM: anti-metabólitos; anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17; PBO: placebo.

Nota: os resultados com diferença estatisticamente significativa estão em negrito, destacados na região superior de cada desfecho.

Fonte: Lv et al, 2018 (40).

## Resultados de segurança

Em relação a todos os EAs, infecção, nasofaringite e cefaleia, não foram observadas diferenças significativas entre os antimetabólitos (metotrexato) e as terapias biológicas (anti-IL17, anti-IL12/23 e anti-TNF- $\alpha$ ) (Figura 26). Para infecção do trato respiratório superior, foi encontrado que os antimetabólitos (metotrexato) foram significativamente inferiores em comparação com placebo e às outras intervenções. Além disso, os antimetabólitos (metotrexato) foram associados com maior probabilidade de descontinuação do que outras intervenções (*versus* anti-TNF alfa: OR 0,29; ICr 95% (0,12 a 0,67; *versus* anti-IL17: OR 0,32; ICr 95% 0,11 a 0,89; *versus* anti-IL12/23: OR 0,28; ICr 95% 0,10 a 0,75).

**Figura 26. Comparação em rede dos diferentes tratamentos para eventos adversos em pacientes com psoríase.**

|   | PBO               | AM                 | ANT               | Anti-IL12/23      | Anti-IL17         | Anti-TNF- $\alpha$ |                |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|----------------|
| Todos os EAs                            |                   |                    |                   |                   |                   |                    |                |
| PBO                                     | I                 | 1.02 (0.63, 1.67)  | 1.15 (0.96, 1.36) | 1.28 (1.11, 1.48) | 1.32 (1.05, 1.68) | 1.28 (1.12, 1.48)  | Infecção       |
| AM                                      | 0.79 (0.39, 1.55) | I                  | 1.12 (0.66, 1.90) | 1.25 (0.76, 2.05) | 1.30 (0.75, 2.20) | 1.25 (0.78, 2.03)  |                |
| ANT                                     | 1.21 (0.76, 1.90) | 1.54 (0.67, 3.53)  | I                 | 1.11 (0.89, 1.40) | 1.15 (0.86, 1.57) | 1.12 (0.89, 1.40)  |                |
| Anti-IL12/23                            | 0.88 (0.67, 1.15) | 1.12 (0.55, 2.29)  | 0.73 (0.43, 1.23) | I                 | 1.04 (0.84, 1.27) | 1.01 (0.84, 1.19)  |                |
| Anti-IL17                               | 0.68 (0.48, 0.97) | 0.87 (0.40, 1.86)  | 0.57 (0.32, 1.00) | 0.77 (0.53, 1.13) | I                 | 0.97 (0.75, 1.26)  |                |
| Anti-TNF- $\alpha$                      | 0.82 (0.63, 1.08) | 1.05 (0.55, 2.01)  | 0.68 (0.40, 1.16) | 0.93 (0.68, 1.30) | 1.21 (0.79, 1.86) | I                  |                |
| Nasofaringite                           |                   |                    |                   |                   |                   |                    |                |
| PBO                                     | I                 | 1.58 (0.73, 3.32)  | 1.54 (1.14, 2.10) | 1.48 (0.97, 2.27) | 1.77 (1.12, 2.83) | 1.40 (1.06, 1.88)  | Cefaleia       |
| AM                                      | 0.81 (0.31, 2.12) | I                  | 0.98 (0.44, 2.23) | 0.94 (0.41, 2.23) | 1.12 (0.47, 2.75) | 0.90 (0.44, 1.84)  |                |
| ANT                                     | 0.76 (0.18, 3.13) | 0.93 (0.17, 5.26)  | I                 | 0.96 (0.57, 1.63) | 1.14 (0.66, 2.01) | 0.91 (0.61, 1.38)  |                |
| Anti-IL12/23                            | 0.66 (0.43, 0.98) | 0.81 (0.29, 2.25)  | 0.86 (0.2, 3.82)  | I                 | 1.19 (0.72, 2.01) | 0.95 (0.58, 1.54)  |                |
| Anti-IL17                               | 0.70 (0.44, 1.07) | 0.85 (0.30, 2.44)  | 0.91 (0.21, 4.10) | 1.06 (0.64, 1.77) | I                 | 0.8 (0.46, 1.35)   |                |
| Anti-TNF- $\alpha$                      | 0.64 (0.42, 0.94) | 0.79 (0.31, 1.95)  | 0.84 (0.19, 3.71) | 0.97 (0.59, 1.60) | 0.91 (0.52, 1.62) | I                  |                |
| Infecção do trato respiratório superior |                   |                    |                   |                   |                   |                    |                |
| PBO                                     | I                 | 2.25 (0.91, 5.81)  | 0.70 (0.44, 1.13) | 0.64 (0.42, 0.98) | 0.73 (0.45, 1.19) | 0.64 (0.46, 0.92)  | Descontinuação |
| AM                                      | 0.11 (0.02, 0.48) | I                  | 0.31 (0.11, 0.86) | 0.28 (0.10, 0.75) | 0.32 (0.11, 0.89) | 0.29 (0.12, 0.67)  |                |
| ANT                                     | 1.01 (0.39, 2.51) | 9.12 (1.63, 62.18) | I                 | 0.90 (0.49, 1.70) | 1.03 (0.53, 1.99) | 0.91 (0.52, 1.65)  |                |
| Anti-IL12/23                            | 0.83 (0.61, 1.12) | 7.46 (1.70, 41.26) | 0.82 (0.31, 2.18) | I                 | 1.14 (0.66, 1.97) | 1.01 (0.62, 1.67)  |                |
| Anti-IL17                               | 0.66 (0.41, 1.00) | 5.93 (1.31, 39.25) | 0.66 (0.23, 1.82) | 0.80 (0.49, 1.26) | I                 | 0.89 (0.51, 1.58)  |                |
| Anti-TNF- $\alpha$                      | 0.90 (0.71, 1.15) | 8.17 (1.95, 45.60) | 0.90 (0.34, 2.39) | 1.09 (0.77, 1.57) | 1.38 (0.86, 2.29) | I                  |                |

AM: anti-metabólitos; anti-TNF- $\alpha$ : agentes fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ANT: agentes anti-células T; anti-IL12/23: agentes anti-interleucinas 12/23; anti-IL17: agentes anti-interleucinas 17; PBO: placebo.

Nota: Os resultados com diferença estatisticamente significativa estão em negrito. Nas regiões superiores, as colunas são comparadas com as linhas, enquanto nas regiões inferiores, as linhas são comparadas com as colunas.

Fonte: Lv et al, 2018 (40).

Os autores concluíram que o metotrexato não obteve uma boa performance em termos de eficácia e segurança, resultando no tratamento menos satisfatório, quando comparado com os medicamentos biológicos.

### **Metanálise em rede com ajuste para heterogeneidade**

Com base em uma revisão sistemática de ECRs recentemente conduzida que avaliou o tratamento de indução de terapias biológicas para psoríase em placas moderada a grave, Cameron et al., 2018 (183), realizaram um estudo com o objetivo de demonstrar a importância do ajuste para heterogeneidade entre os estudos em uma metanálise em rede incluindo 47 ECRs.

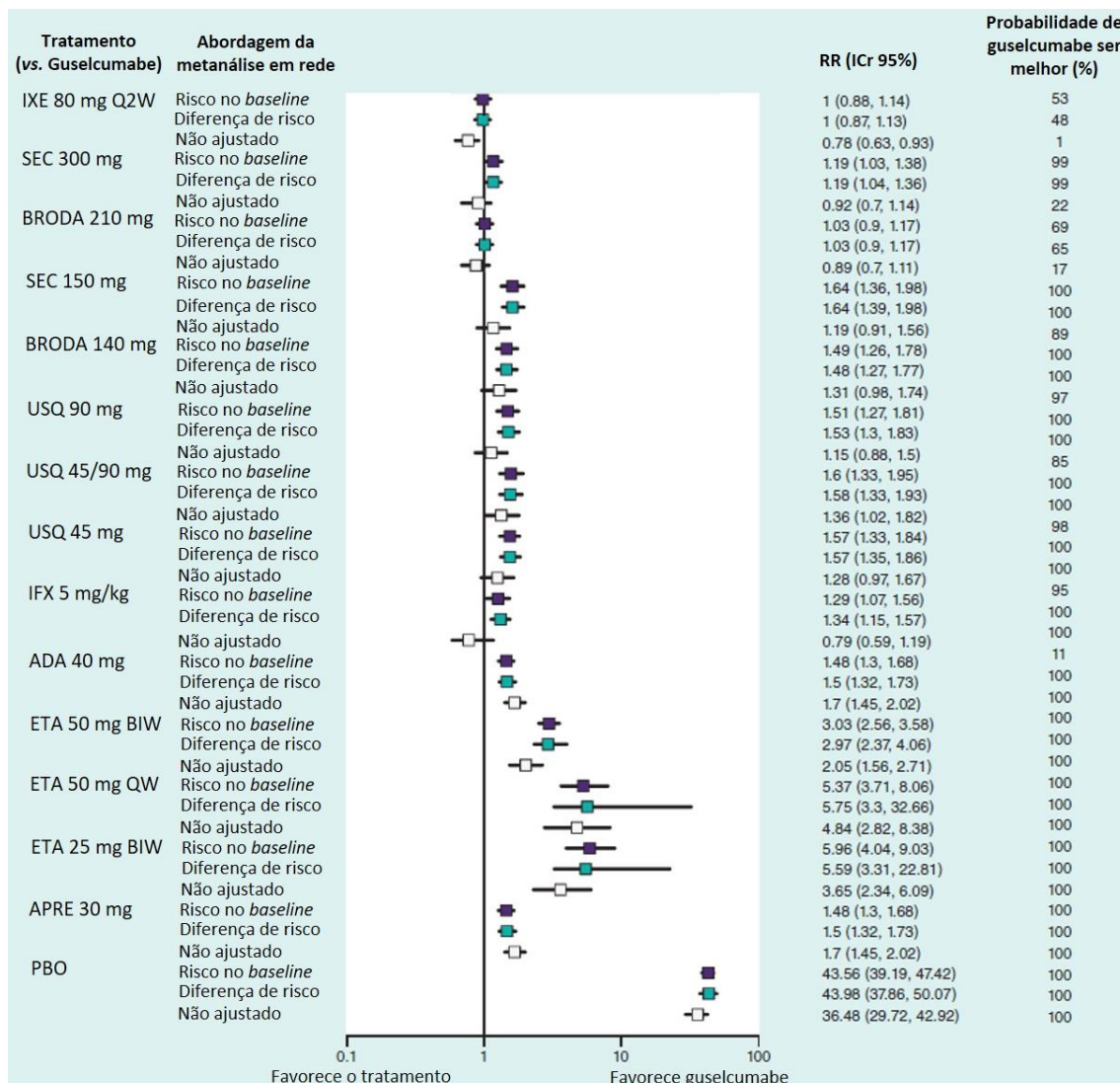
Nesse estudo foram realizadas análises detalhadas para ajustar as diferenças entre os estudos e um modelo de risco ajustado para as diferenças na resposta do grupo placebo apresentou o melhor ajuste aos dados em comparação com o modelo que não ajustou as diferenças entre os estudos. A falta de ajuste para as diferenças entre os estudos levou a diferentes interpretações clínicas dos resultados da metanálise em rede e tendeu a um viés em favor de tratamentos que relataram menores taxas de resposta ao placebo. De fato, o tratamento com ixequizumabe 80 mg a cada duas semanas, que apresentou alta heterogeneidade ( $I^2$ : 75,20%)<sup>13</sup> e menores taxas de resposta ao placebo em dois dos três ECR avaliados, foi associado aos melhores resultados para PASI 90

<sup>13</sup> Altos valores de heterogeneidade ( $I^2$ ) (definido como  $\geq 75\%$ ).

na metanálise em rede não ajustada (Figura 37 - ANEXO 3). Por outro lado, o guselcumabe 100 mg, que apresentou maiores taxas de resposta ao placebo nos ECRs, foi associado a resultados semelhantes ou mais favoráveis nas análises que ajustaram as diferenças entre os estudos.

A Figura 27 **Error! Reference source not found.** apresenta o diagrama de *forest plot* para cada tratamento em comparação com placebo e o ICr 95% das três abordagens de metanálise em rede juntamente com todos os valores de “probabilidades de guselcumabe ser melhor”. Na análise de risco ajustado no *baseline*, guselcumabe 100 mg apresentou benefícios equivalentes em comparação com ixequizumabe 80 mg duas vezes por semana (RR 1,00; ICr 95% 0,88 a 1,14); ambas as intervenções proporcionaram aumentos clinicamente importantes na probabilidade de resposta PASI 90 em comparação com todas as outras intervenções na rede, com exceção de brodalumab 210 mg. Estes resultados foram apoiados pelos valores de “probabilidade de guselcumabe ser melhor” para guselcumabe 100 mg, os quais foram  $\geq 99\%$  em comparação com todas as intervenções, com exceção de ixequizumabe 80 mg duas vezes por semana (53%) e brodalumabe 210 (69%).

**Figura 27. Forest plot das comparações de guselcumabe com outros biológicos entre as abordagens analíticas.**



ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; SEC: secuquinumabe; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustekinumabe; BIW: duas vezes por semana, ICr: intervalo de credibilidade; Q2W: a cada 2 semanas; QW: uma vez por semana; RR: razão de risco.

Nota: as razões de risco e as diferenças de risco estimadas a partir das diversas meta-análises em rede de efeito aleatório são apresentadas mostrando comparações de guselcumabe com outros biológicos e a probabilidade de guselcumabe ser superior a cada intervenção incluída na rede. Os valores são reportados com intervalos de credibilidade de 95%, razões de risco e diferenças de risco > 0 favorecem guselcumabe.

Fonte: Cameron, 2018 (183).



### 5.1.3.3 Avaliação da qualidade da evidência

A pontuação de cada revisão sistemática obtida com o escore AMSTAR é apresentada na Tabela 20.

**Tabela 20. Escore AMSTAR (181) das revisões sistemáticas incluídas.**

| Revisões<br>sistemáticas      | Item do AMSTAR |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | Nº de<br>sim |
|-------------------------------|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|--------------|
|                               | 1              | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |              |
| <b>Gupta 2014</b><br>(37)     | S              | S | S | N | S | S | S | N | S | N  | S  | 8            |
| <b>Jabbar-Lopez 2017</b> (36) | S              | S | S | N | S | S | S | S | N | S  | S  | 9            |
| <b>Sbidian 2017</b><br>(39)   | S              | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | S  | 11           |
| <b>Geng 2018</b><br>(38)      | S              | S | S | N | N | S | S | N | S | S  | N  | 7            |
| <b>Lv 2018</b> (40)           | S              | S | S | N | N | S | N | N | S | N  | S  | 6            |

N: não; S: sim; NR: não reportado. O formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com cada item do AMSTAR é apresentado no ANEXO 4.

## 5.2 Evidências Adicionais

Além dos estudos encontrados na revisão sistemática, algumas evidências adicionais ajudam a demonstrar o benefício dos tratamentos biológicos para os pacientes com psoríase. A seguir são apresentados estudos observacionais, que avaliaram a efetividade e segurança de tais medicamentos em um contexto de mundo real, além dos estudos clínicos pivotais dos medicamentos biológicos ustekinumabe e guselcumabe.

### 5.2.3 Estudos de Mundo Real

#### DERMBIO

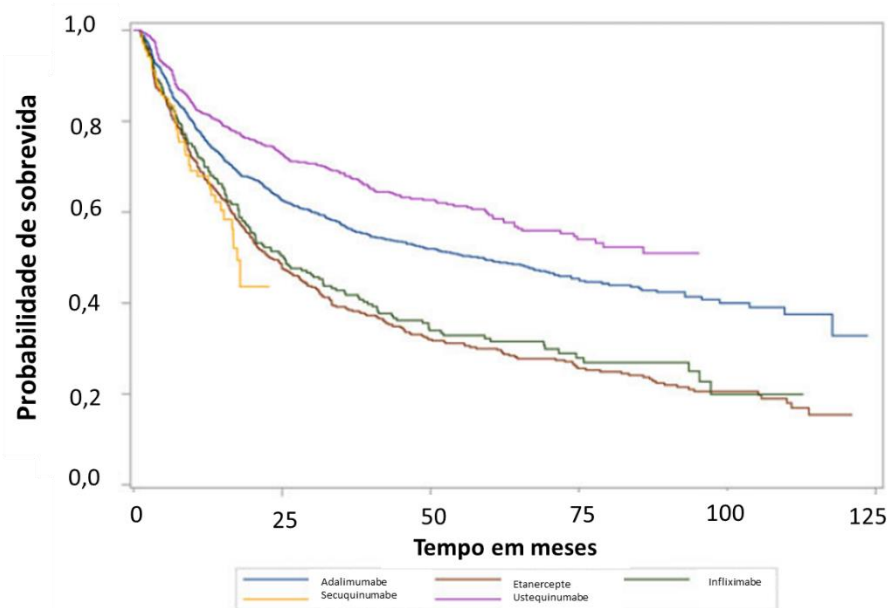
Os estudos DERMBIO (184,185) consistiram em estudos observacionais prospectivos (acompanhamento de até 10 anos) que tiveram por objetivo avaliar a segurança, eficácia e sobrevida dos agentes biológicos ustekinumabe, adalimumabe,

secuquinumabe [incluído na atualização de 2018 (184)], etanercepte e infliximabe), no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

*Egeberg et al., 2018 (184)*

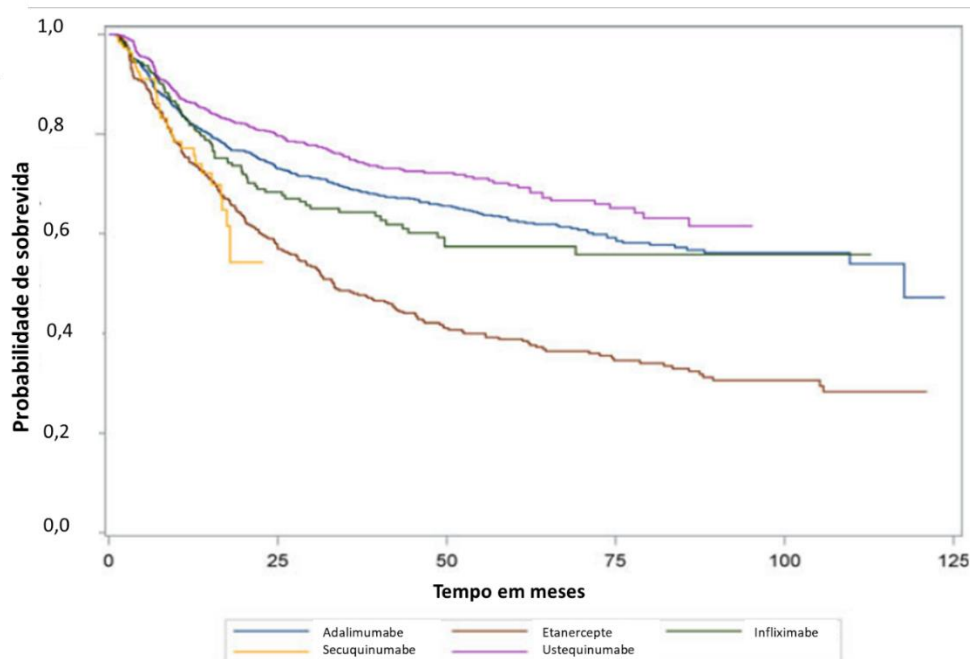
No estudo conduzido por Egeberg et al., 2018 (184) (3.495 séries de tratamento [n=1.055 com ustequinumabe, n=1.332 com adalimumabe, n=196 com secuquinumabe, n=579 com etanercepte e n=333 com infliximabe] em 2.161 pacientes tratados entre 01 de janeiro de 2007 e 31 de março de 2017), concluiu-se que ustequinumabe foi associado com a maior sobrevida de tratamento entre os agentes biológicos analisados (Figura 28 e Figura 29), enquanto secuquinumabe e os anti-TNFs apresentaram curvas similares. Apesar do tempo de observação de secuquinumabe ter sido de apenas dois anos, uma alta proporção de pacientes tratados com este agente descontinuou o tratamento durante o seguimento. Vale ressaltar que o grupo secuquinumabe apresentou o menor tamanho amostral dentre os agentes biológicos, maior proporção de pacientes com artrite psoriásica, além de apresentar a maior proporção de pacientes com tratamento prévio com agentes biológicos, fatores que podem ser apontados como contribuintes para a alta proporção de descontinuação do tratamento com este medicamento.

**Figura 28. Curva Kaplan-Meier da sobrevida dos agentes biológicos utilizados para o tratamento de psoríase. Taxas de sobrevida para todas as séries de tratamento segundo descontinuação por todas as causas.**



Fonte: Egeberg, 2018 (184).

**Figura 29. Curva Kaplan-Meier da sobrevida dos agentes biológicos utilizados para o tratamento de psoríase. Taxas de sobrevida para todas as séries de tratamento segundo descontinuação por ausência de eficácia.**



Fonte: Adaptado de Egeberg, 2018 (184).

Adicionalmente, ustequinumabe apresentou:

- Menor risco de descontinuação por todas as causas (*hazard ratio* [HR]: 2,13 [IC 95%: 1,78 a 2,56] para infliximabe *versus* ustequinumabe; HR: 2,28 [IC 95%: 1,96 a 2,65] para etanercepte *versus* ustequinumabe; HR: 2,43 [IC 95%: 1,82 a 3,25] para secuquinumabe *versus* ustequinumabe; HR: 1,42 [IC 95%: 1,24 a 1,63] para adalimumabe *versus* ustequinumabe).
- Menores taxas de incidência de EAs e de infecções, sendo que a incidência de EAs foi mais frequente com secuquinumabe do que com os demais agentes biológicos (Tabela 21).

O risco de descontinuação por ausência de eficácia de um segundo biológico, após falha inicial à um anti-TNF alfa, também por ausência de eficácia, não diferiu de forma significativa na comparação de secuquinumabe *versus* ustequinumabe (HR: 0,52 [IC 95%: 0,13 a 2,14]).



**Tabela 21. Taxas de incidência dos eventos adversos por 100 tratamentos-ano.**

|             | Qualquer<br>EA      | Infecção            | NMSC             | Card.            | Neur.            | Outro/NE            |
|-------------|---------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| <b>UST</b>  | 24,3<br>(22,4–26,3) | 12,9<br>(11,6–14,4) | 0,4<br>(0,2–0,8) | 0,4<br>(0,2–0,7) | 1,0<br>(0,7–1,5) | 9,6<br>(8,4–10,8)   |
| <b>ADA</b>  | 32,6<br>(30,8–34,4) | 17,4<br>(16,1–18,7) | 0,5<br>(0,3–0,7) | 0,5<br>(0,3–0,8) | 1,2<br>(0,9–1,6) | 13,1<br>(12,0–14,3) |
| <b>SECU</b> | 39,7<br>(30,2–52,0) | 19,1<br>(12,9–28,2) | NA               | 3,1<br>(1,1–8,1) | 3,1<br>(1,1–8,1) | 14,5<br>(9,2–22,7)  |
| <b>IFX</b>  | 31,0<br>(27,2–35,3) | 12,1<br>(9,8–14,9)  | 0,4<br>(0,1–1,3) | 0,1<br>(0,0–1,0) | 0,8<br>(0,4–1,9) | 17,5<br>(14,7–20,9) |
| <b>ETA</b>  | 29,1<br>(26,5–32,1) | 13,6<br>(11,8–15,7) | 0,4<br>(0,2–0,9) | 0,4<br>(0,1–0,8) | 0,8<br>(0,5–1,5) | 13,9<br>(12,1–16,0) |

UST: ustequinumabe; ADA: adalimumabe; Card.: cardiovascular; Neur.: neurológico; SECU: secuquinumabe; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; EA: evento adverso; NMSC: câncer de pele não melanoma. Os resultados estão em taxa de incidência e intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Egeberg, 2018 (184).

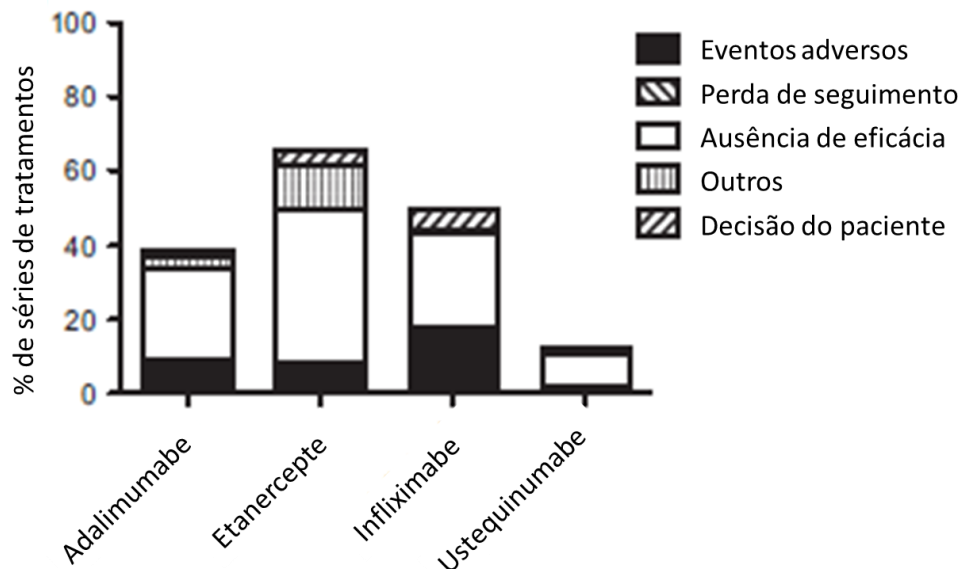
*Gniadecki et al., 2015 (185)*

Na análise anterior publicada por Gniadecki et al., 2015 (185) (1.867 sequências de tratamento [774 com adalimumabe, 449 com etanercepte, 253 com infliximabe e 391 com ustequinumabe] em 1.277 pacientes tratados entre março de 2003 e junho de 2013), a sobrevida de ustequinumabe foi significativamente maior do que a dos 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 a 72,4 e 44 meses, IC 95%: 33 a 54,9, respectivamente). Ustequinumabe também apresentou a menor taxa de EAs que levaram a descontinuação (3,1%) e menor número de EAG (15 para adalimumabe, 6 para infliximabe, 2 para ustequinumabe e 10 para etanercepte).

Ainda segundo Gniadecki et al., 2015 (185), as principais causas de descontinuação foram infecções menores, 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). Tais taxas foram relativamente menores com ustequinumabe (7,3%; 0,8% de todas as sequências de tratamentos) ( $p =$

0,002 para a diferença entre os medicamentos). As razões para suspender o tratamento com biológicos entre pacientes *naive* para estes agentes, especificamente, encontram-se na Figura 30.

**Figura 30. Razões para a suspensão do tratamento com biológicos em pacientes *naive* para agentes biológicos.**



Fonte: Adaptado de Gniadecki, 2015 (185).

## PSOLAR

O *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry* (PSOLAR) é um estudo observacional, que acompanhou prospectivamente por oito anos, pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com psoríase moderada a grave, que receberam ou são candidatos a receber tratamentos sistêmicos convencionais ou biológicos. Ao total foram incluídos aproximadamente 12 mil pacientes, dos quais 96,9% apresentavam psoríase em placas, e 27,9% nunca haviam sido submetidos a um tratamento com agentes biológicos (186).

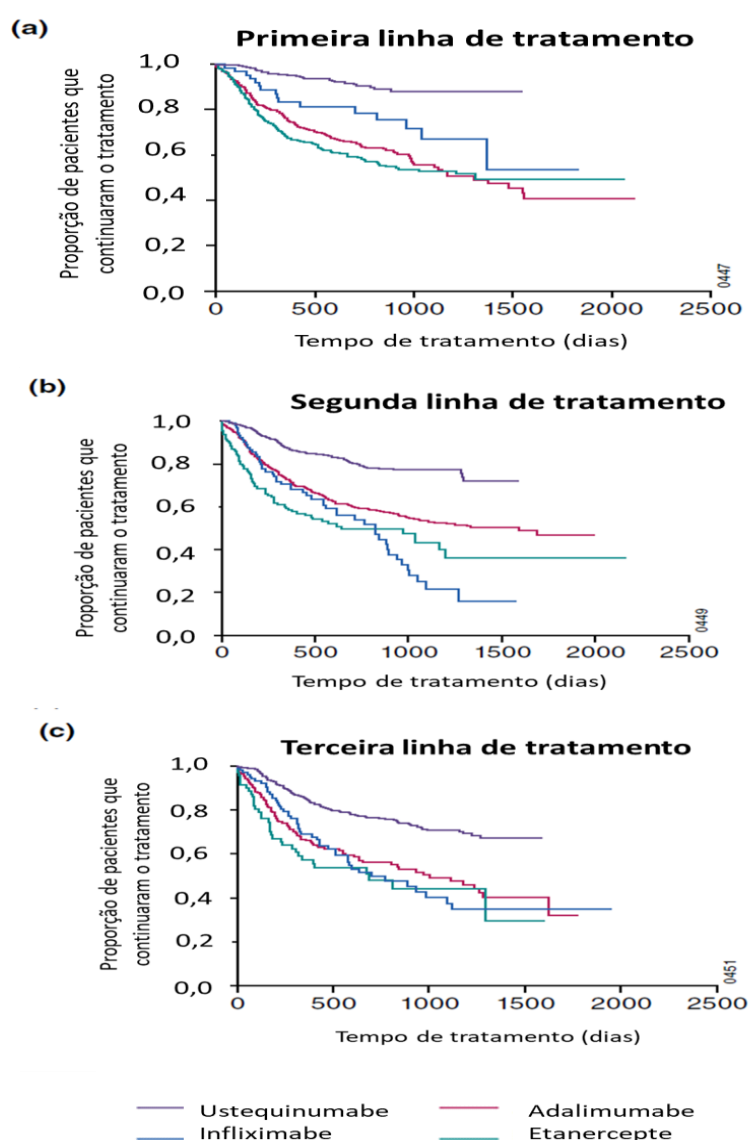
*Menter et al., 2016 (187)*

O estudo de Menter et al., 2016 (187), teve como objetivo calcular a sobrevida da terapia com medicamentos biológicos (n=1.833 pacientes com ustequinumabe; n=1.303 com adalimumabe; n=537 com etanercepte; n=327 com infliximabe) no tratamento da psoríase (dados coletados de junho de 2007 a agosto de 2013). Foi observada maior mediana de duração de tratamento com ustequinumabe na comparação com adalimumabe (613 dias *versus* 569 dias) em pacientes de primeira linha que descontinuaram a terapia com agente biológico. Adicionalmente, uma menor

proporção de pacientes em uso de ustequinumabe descontinuou a primeira linha de tratamento na comparação com os demais agentes: 8,6% ustequinumabe, 37,6% adalimumabe, 25,4% infliximabe e 43,9% etanercepte (Tabela 22).

Para primeira, segunda e terceira linha de tratamento, o tempo para descontinuação foi maior com ustequinumabe do que com os demais agentes anti-TNF avaliados (Figura 31).

**Figura 31. Curva de sobrevida Kaplan-Meier do tempo de tratamento (em dias) entre os pacientes com psoríase que iniciaram qualquer tratamento (a) em primeira, (b) em segunda ou (c) em terceira linha de tratamento.**



Fonte: Menter, 2016 (187).

Ainda segundo Menter *et al.*, 2016 (187), considerando o uso em primeira linha de tratamento, ustequinumabe apresentou a menor proporção de pacientes que

descontinuaram tanto por ausência de eficácia quanto por EAs quando comparado aos anti-TNFs. Os resultados para as outras linhas também se encontram apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22. Proporção de pacientes que descontinuaram e razões para descontinuações para primeira, segunda e terceira linha de tratamento. Pacientes com psoríase iniciaram novo tratamento durante o estudo.**

|  | Ustequinumabe | Adalimumabe | Etanercepte | Infliximabe |
|--|---------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Primeira linha de tratamento, N</b> | <b>361</b>    | <b>402</b>  | <b>289</b>  | <b>63</b>   |
| Número (%) de descontinuações          | 31 (8,6)      | 151 (37,6)  | 127 (43,9)  | 16 (25,4)   |
| Mediana de acompanhamento (anos)*      | 1,98          | 2,70        | 3,08        | 2,73        |
| Razões de descontinuações              |               |             |             |             |
| Ausência de eficácia                   | 12 (38,7)     | 61 (40,4)   | 65 (51,2)   | 9 (56,3)    |
| Escolha do paciente                    | 5 (16,1)      | 38 (25,2)   | 16 (12,6)   | -           |
| Seguro/reembolso                       | 5 (16,1)      | 23 (15,2)   | 16 (12,6)   | 1 (6,3)     |
| Outros                                 | 4 (12,9)      | 25 (16,6)   | 23 (18,1)   | 1 (6,3)     |
| Eventos adversos                       | 2 (6,5)       | 15 (9,9)    | 11 (8,7)    | 5 (31,3)    |
| <b>Segunda linha de tratamento, N</b>  | <b>566</b>    | <b>622</b>  | <b>155</b>  | <b>93</b>   |
| Número (%) de descontinuações          | 106 (18,7)    | 250 (40,2)  | 75 (48,4)   | 51 (54,8)   |
| Mediana de acompanhamento (anos)*      | 2,88          | 3,77        | 3,15        | 3,04        |
| Razões de descontinuações              |               |             |             |             |
| Ausência de eficácia                   | 53 (50,0)     | 121 (48,4)  | 36 (48,0)   | 17 (33,3)   |
| Outros                                 | 18 (17,0)     | 30 (12,0)   | 7 (9,3)     | 11 (21,6)   |
| Escolha do paciente                    | 16 (15,1)     | 33 (13,2)   | 12 (16,0)   | 3 (5,9)     |

|  | Ustequinumabe | Adalimumabe | Etanercepte | Infliximabe |
|--|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Seguro/reembolso                       | 6 (5,7)       | 26 (10,4)   | 14 (18,7)   | 4 (7,8)     |
| Eventos adversos                       | 4 (3,8)       | 25 (10,0)   | 8 (10,7)    | 14 (27,5)   |
| <b>Terceira linha de tratamento, N</b> | <b>551</b>    | <b>197</b>  | <b>71</b>   | <b>103</b>  |
| Número (%) de descontinuações          | 129 (23,4)    | 90 (45,7)   | 35 (49,3)   | 49 (47,6)   |
| Mediana de acompanhamento (anos)*      | 3,49          | 3,92        | 3,22        | 3,34        |
| Razões de descontinuações              |               |             |             |             |
| Ausência de eficácia                   | 73 (56,6)     | 46 (51,1)   | 24 (68,6)   | 25 (51,0)   |
| Escolha do paciente                    | 15 (11,6)     | 11 (12,2)   | 5 (14,3)    | 5 (10,2)    |
| Outros                                 | 13 (10,1)     | 10 (11,1)   | 4 (11,4)    | 7 (14,3)    |
| Seguro/reembolso                       | 12 (9,3)      | 9 (10,0)    | -           | 2 (4,1)     |
| Eventos adversos                       | 6 (4,7)       | 8 (8,9)     | 3 (8,6)     | 8 (16,3)    |

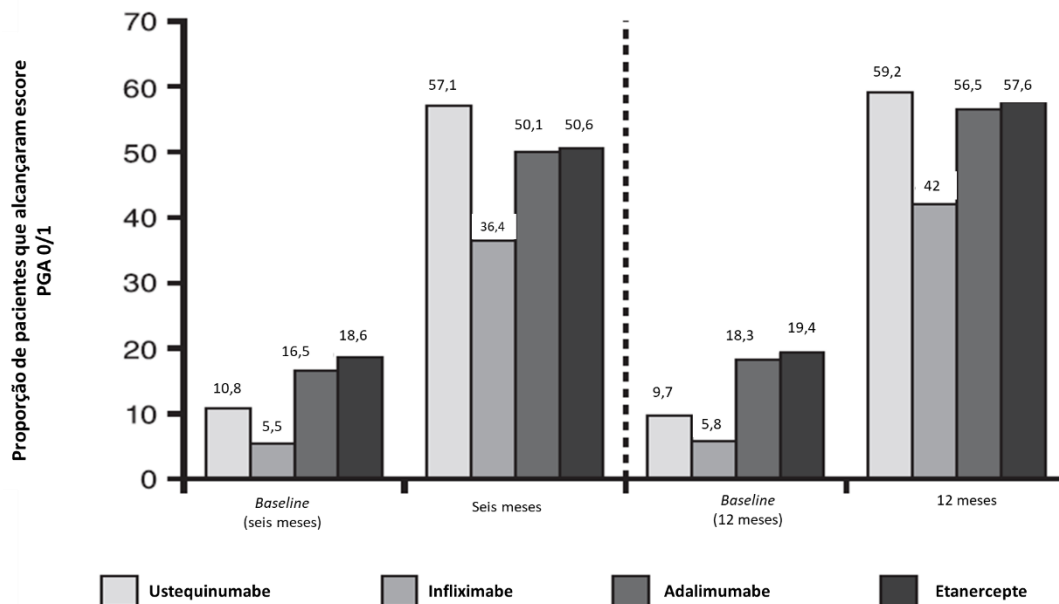
Fonte: Menter, 2016 (187).

#### *Strober et al., 2016 (188)*

Strober et al., 2016 (188), compararam a efetividade de agentes biológicos entre os pacientes com psoríase que iniciaram tratamento com infliximabe (n=116), adalimumabe (n=662) ou etanercepte (n=257) *versus* ustequinumabe (n=1.041) no registro PSOLAR (de 20 de junho de 2007 a 23 de agosto de 2013). Concluiu-se que ustequinumabe foi mais efetivo, de forma significativa, quando comparado com os agentes anti-TNF alfa na maioria das comparações em seis e 12 meses.

Os pacientes que iniciaram o tratamento com agentes anti-TNF alfa foram considerados menos prováveis de alcançar escores PGA 0/1, de forma significativa, *versus* ustequinumabe: OR de 0,396 [p<0,0001] em seis meses e de 0,686 [p=0,0012] em 12 meses para infliximabe; OR: 0,686 [p=0,0012] em seis meses para adalimumabe; OR: 0,554 [p=0,0003] em seis meses para etanercepte) (188). As proporções de pacientes que alcançaram escores PGA 0/1 estão representadas na Figura 32.

**Figura 32. Proporção de pacientes com escore PGA 0/1 em seis e 12 meses, em pacientes que iniciaram tratamento com ustequinumabe, infliximabe, adalimumabe ou etanercepte no registro.**



PGA: *Physician's Global Assessment*.

Fonte: Strober, 2016 (188).

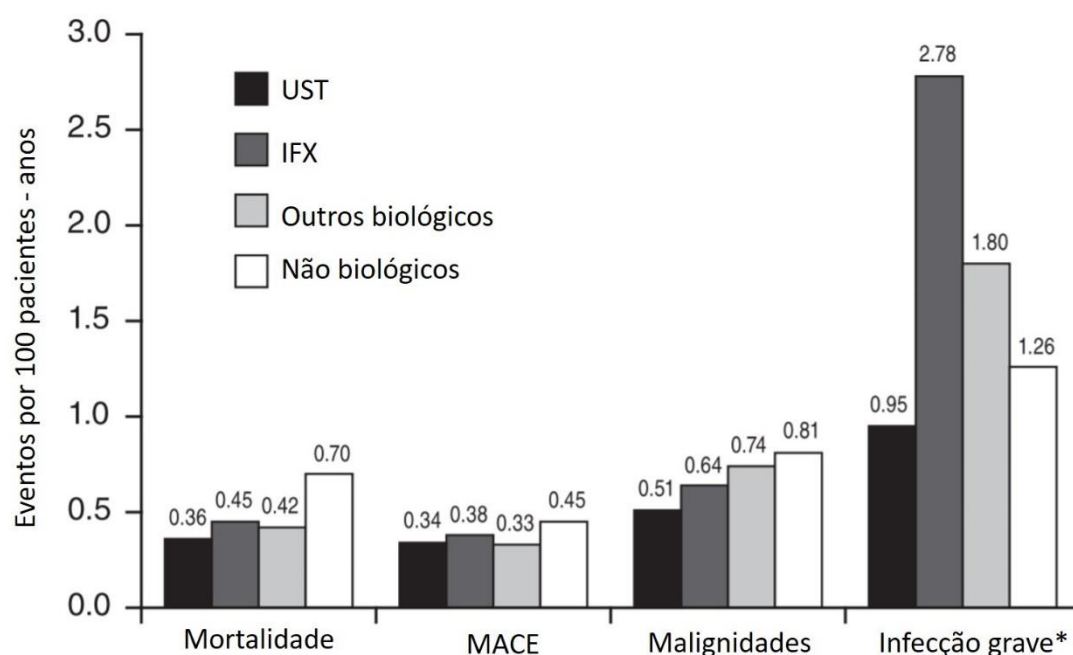
Adicionalmente, a média da diminuição do BSA foi significativamente maior com ustequinumabe *versus* adalimumabe (estimativa pontual: 1,833;  $p=0,0020$ ) e etanercepte (estimativa pontual: 3,419;  $p<0,0001$ ) em seis meses; e *versus* infliximabe (ponto estimado 3,925;  $p=0,0005$ ) e etanercepte (ponto estimado 2,778;  $p=0,0007$ ) em 12 meses (188).

*Papp et al., 2015 (189)*

Papp et al., 2015 (189), avaliaram o risco de EAs de interesse especial (neoplasias, eventos adversos cardiovasculares maiores [MACE], infecções graves e mortalidade por todas as causas) na coorte PSOLAR para ustequinumabe, infliximabe, outros biológicos (adalimumabe e etanercepte), e agentes não biológicos. Ao total foram incluídos 12.093 pacientes (40.388 pacientes-ano; dados de 23 de agosto de 2014). A taxa de mortalidade para os não biológicos (0,70 / 100 pacientes-ano) foi numericamente superior à do ustequinumabe, infliximabe e outros biológicos (0,36, 0,45 e 0,42 / 100 pacientes-ano, respectivamente) (Figura 33). Em relação aos MACE, as taxas foram semelhantes entre ustequinumabe, infliximabe e os outros biológicos (0,34; 0,38; 0,33/100 pacientes-ano, respectivamente), e a taxa para os não biológicos foi de

0,45 / 100 pacientes-ano. Para malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma), as taxas foram geralmente comparáveis entre o ustequinumabe, infliximabe, outros biológicos e não biológicos (0,51; 0,64; 0,74 e 0,81/100 pacientes-ano, respectivamente). Em relação às taxas de infecções graves, infliximabe (2,78/100 pacientes-ano) e outros biológicos (1,80/100 pacientes-ano) foram maiores do que ustequinumabe (0,95/100 pacientes-ano) e não biológicos (1,26/100 pacientes-ano) (Figura 33).

**Figura 33. Incidência cumulativa não ajustada de eventos adversos de interesse por 100 pacientes-ano.**



Eventos adversos de interesse incluem mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) e infecções graves. IFX: Infliximabe; UST, ustequinumabe.

Nota: As taxas de mortalidade, MACE e malignidades são baseadas em pacientes que foram expostos a uma terapia biológica, enquanto as taxas de infecções graves foram baseadas em pacientes que foram expostos a uma terapia biológica dentro de 91 dias do evento.

Dentre os 2152 pacientes da coorte não biológica, 511 (23,7%) foram expostos ao metotrexato.

Fonte: Papp, 2015 (189)

O estudo concluiu que ustequinumabe não levou a um aumento do risco de EAs de interesse especial como neoplasias, MACE, infecções graves ou mortalidade por todas as causas. Tais resultados foram consistentes com os reportados nos estudos clínicos pivotais. Os dados referentes aos EAs de interesse especial encontram-se na Tabela 23.

**Tabela 23. Número de eventos e taxa de incidência cumulativa por 100 pacientes-ano para eventos adversos de interesse especial.**

| Eventos  | Ustequinumabe <sup>a</sup><br>(n=4.364; 12.472 PY) |             | Infliximabe<br>(n=1.394; 5.176 PY) |             | Outros biológicos<br>(n=4.251; 15.991 PY) |             | Não biológicos<br>(n=2.084; 6.749 PY) |             |
|--|--|-------------|------------------------------------|-------------|---|-------------|---------------------------------------|-------------|
|  | n  | Taxa/100 PY | n                                  | Taxa/100 PY | n   | Taxa/100 PY | n                                     | Taxa/100 PY |
| <b>Neoplasia<sup>b</sup> (exceto NMSC)</b>         | 60   | 0,48        | 41                                 | 0,79        | 116                                       | 0,73        | 57                                    | 0,84        |
| <b>MACE<sup>b</sup></b>                            | 40   | 0,32        | 17                                 | 0,33        | 45  | 0,28        | 32                                    | 0,47        |
| <b>Óbito cardiovascular</b>                        | 15   | 0,12        | 5                                  | 0,10        | 14  | 0,09        | 14                                    | 0,21        |
| <b>AVC não fatal</b>                               | 9  | 0,07        | 4                                  | 0,08        | 13  | 0,08        | 7                                     | 0,10        |
| <b>IM não fatal</b>                                | 16   | 0,13        | 8                                  | 0,15        | 21  | 0,13        | 13                                    | 0,19        |
| <b>Infecções graves<sup>c</sup></b>                | 74   | 0,93        | 96                                 | 2,91        | 245                                       | 1,91        | 233                                   | 1,43        |
| <b>Mortalidade por todas as causas<sup>b</sup></b> | 51   | 0,41        | 21                                 | 0,41        | 67  | 0,42        | 46                                    | 0,68        |
| <b>Cardiovascular</b>                              | 15   | 0,12        | 5                                  | 0,10        | 14  | 0,09        | 14                                    | 0,21        |
| <b>Outras</b>                                      | 25   | 0,20        | 12                                 | 0,23        | 35  | 0,22        | 20                                    | 0,30        |
| <b>Óbitos por causas mal definidas</b>             | 11   | 0,09        | 4                                  | 0,08        | 18  | 0,11        | 12                                    | 0,18        |

Os dados foram apresentados como número de eventos e taxas de incidência por 100 pacientes-ano. AVC: acidente vascular cerebral; MACE: eventos adversos cardiovasculares maiores (óbito cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal e infarto do miocárdio não fatal); IM: infarto do miocárdio; NMSC: câncer de pele não melanoma; PY: pacientes-ano. <sup>a</sup> As regras atribuídas a esta análise determinaram que, após a primeira exposição ao ustequinumabe, os eventos adversos subsequentes de interesse especial seriam atribuídos ao ustequinumabe, independente de exposições passadas ou futuras a outros tratamentos. <sup>b</sup> Incidências para neoplasia, MACE e mortalidade foram baseadas em pacientes que já foram expostos a determinada terapia com biológico. <sup>c</sup> Incidências para infecções graves foram baseadas em pacientes que já foram expostos a determinada terapia com agentes biológicos dentro de 91 dias do evento (7.944 pacientes-ano para ustequinumabe, 3.301 pacientes-ano para infliximabe e 16.322 pacientes-ano para não biológicos).

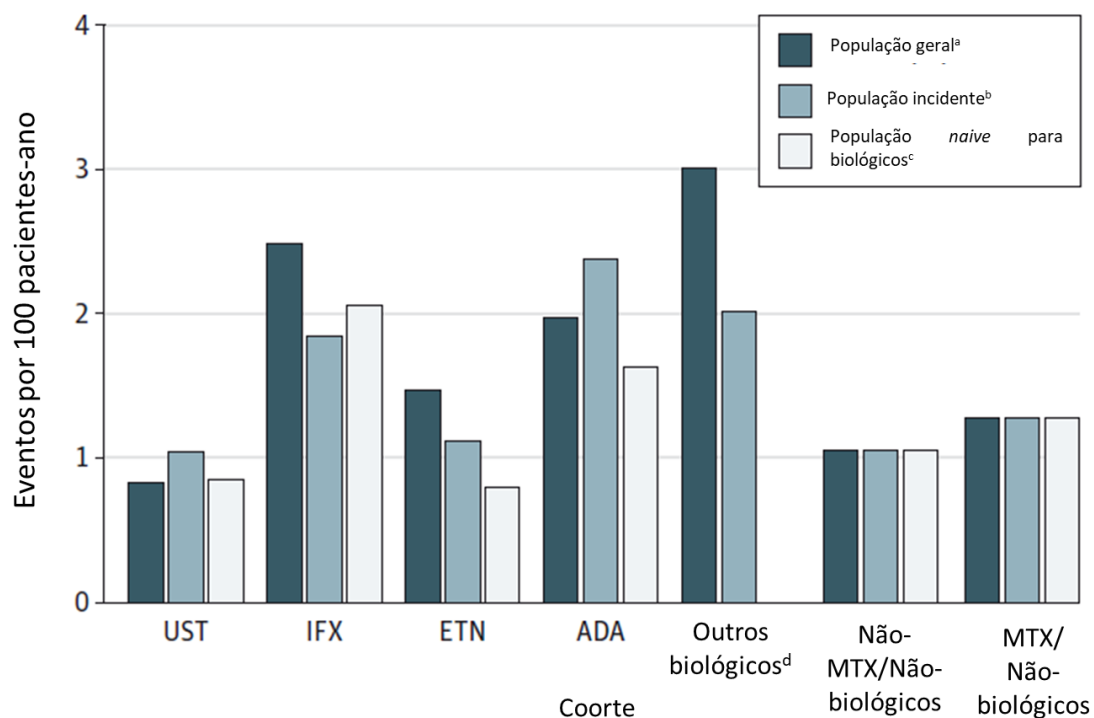
Fonte: Papp, 2015 (189).



*Kalb et al., 2015 (190)*

Kalb et al., 2015 (190), avaliaram o efeito do tratamento com biológicos no risco de desenvolvimento de infecções graves<sup>14</sup> em pacientes do estudo PSOLAR (n= 11.466 pacientes; 3.474 [5.923 pacientes-ano] para ustequinumabe; dados coletados até agosto de 2013). A taxa cumulativa não ajustada de infecções graves para ustequinumabe foi menor do que a observada nos agentes anti-TNFs e na população geral: 1,45 por 100 pacientes-ano para população geral; 0,83 por 100 pacientes-ano para ustequinumabe; 1,47, 1,97 e 2,49 por 100 pacientes-ano para etanercepte, adalimumabe e infliximabe; e 1,05 e 1,28 por 100 pacientes-ano para as coortes não MTX/não biológicos e MTX/não biológicos, respectivamente (Figura 34).

**Figura 34. Taxas de incidência cumulativas de infecções graves de interesse, por 100 pacientes-ano.**



ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; UST: ustequinumabe.

Nota: Os dados são mostrados por coorte de tratamento nas populações geral, incidente e *naíve* para agentes biológicos.

<sup>a</sup>A população geral inclui pacientes que receberam um agente biológico antes (população prevalente) ou depois (população incidente) do início do estudo. <sup>b</sup>A população incidente, um subconjunto da população geral, inclui pacientes que receberam agentes biológicos no início ou após o início do estudo, mas que foram previamente expostos a diferentes agentes biológicos. <sup>c</sup>A população *naíve* para biológicos consiste em um subconjunto da população incidente e inclui pacientes que receberam o primeiro tratamento com agente biológico no início ou após o início do estudo, sem exposição

<sup>14</sup> As infecções foram consideradas graves caso fossem associadas com óbito, condições potencialmente fatais, condições persistentes/incapacitantes/debilitante de forma significativa, causas de hospitalização prolongada ou com outra condição clinicamente importante.

prévia a agentes biológicos. <sup>d</sup> As demais coortes de biológicos incluem pacientes que receberam alefacepte, efalizumabe, golimumabe e outros agentes biológicos em investigação.

Fonte: Kalb, 2015 (190).

Apesar de adalimumabe e infliximabe terem sido associados com o aumento do desenvolvimento de infecções graves comparados com terapias não-biológicas e não-metotrexato, ustequinumabe e etanercepte não apresentaram aumento do risco desse desfecho.

*Loftus et al., 2016 (191)*

Loftus *et al.*, 2016 (191), avaliaram a prevalência de doenças inflamatórias intestinais neste grupo de pacientes, assim como quantificaram as taxas de infecções graves referentes a complicações intestinais em pacientes tratados com ustequinumabe e outras terapias (biológicas e não-biológicas) no registro PSOLAR.

Até agosto de 2014, a prevalência de doenças inflamatórias intestinais foi de 2,3% (mediana de seguimento de 3,4 anos), sendo numericamente menor com ustequinumabe (1,7%). Nos demais grupos a prevalência de doenças inflamatórias intestinais foi de 5,1% em pacientes tratados com infliximabe, 1,9% com adalimumabe ou etanercepte e 2,5% com agentes não biológicos.

## BIOBADADERM

O BIOBADADERM (*The Spanish Registry of Adverse Events Associated with Psoriasis Systemic Therapy*) é um registro de pacientes com psoríase moderada a grave tratados com medicamentos sistêmicos, cujo objetivo é avaliar o risco de EAs relacionados ao tratamento com biológicos em comparação a terapia sistêmica clássica. (192)

*Dávila-Seijo et al., 2016 (192)*

Dávila-Seijo *et al.*, 2016 (192), descreveram e compararam a sobrevida dos medicamentos sistêmicos convencionais e biológicos. Dos 1.956 pacientes incluídos, 440 receberam ustequinumabe, 534 etanercepte, 166 infliximabe, 598 adalimumabe, 340 acitretina, 356 ciclosporina e 638 MTX. A mediana de acompanhamento foi de 3,3 anos.

Ustequinumabe apresentou o menor número de descontinuações quando comparado com os agentes anti-TNFs: 169 (34,4%) descontinuações em 491 ciclos de tratamento *versus* 412 (56,9%) descontinuações para adalimumabe em 724 ciclos de

tratamento, 106 (58,6%) descontinuações com infliximabe em 181 ciclos de tratamento e 456 (67,8%) descontinuações com etanercepte em 672 ciclos de tratamento. Na comparação com os tratamentos convencionais, ustequinumabe também apresentou menor número de descontinuações: *versus* 281 (69,2%) descontinuações com acitretina em 406 ciclos de tratamento, 329 (82,0%) descontinuações com ciclosporina em 401 ciclos de tratamento e 456 (59,6%) descontinuações com MTX em 765 ciclos de tratamento.

Em geral, para todas as causas de descontinuações, a maioria dos medicamentos biológicos mostrou uma taxa de sobrevida superior aos medicamentos convencionais no primeiro ano (Tabela 24). O ustequinumabe teve a maior taxa de sobrevida no primeiro ano (79,4%; IC95%: 75,2-83,0) e a ciclosporina a mais baixa (23,3%; IC 95%: 19,0-27,8). Entre os medicamentos sistêmicos convencionais, o metotrexato mostrou melhor resultado (50,3%; IC95%: 46,3-54,2) do que a acitretina e ciclosporina ( $p = 0,001$ ).

Com relação a sobrevida do medicamento, para todas as causas de descontinuação, os medicamentos biológicos apresentaram maior probabilidade de sobrevida do que medicamentos convencionais. Entre os agentes biológicos, ustequinumabe apresentou a maior taxa de sobrevida no primeiro ano (79,4%; IC 95%: 75,2 a 83) (Tabela 24). Quando a falta de eficácia e EAs foram a razão para descontinuação, novamente ustequinumabe apresentou a maior sobrevida ao longo de cinco anos de seguimento.

**Tabela 24. Probabilidade da sobrevida do medicamento no primeiro ano e tempo de sobrevida do tratamento de 25%, 50% e 75%. O tempo de sobrevida é o tempo, em anos, quando 25%, 50% e 75% dos pacientes que iniciaram o medicamento, param o tratamento.**

| Descontinuação por todas as causas | Probabilidade de sobrevida do medicamento no 1º ano, % (IC 95%) | Tempo de sobrevida 25% (anos) | Tempo de sobrevida 50% (anos) | Teste <i>long-rank</i> de comparação vs. metotrexato, valor de $p^1$ |
|------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|--|
| <b>Todas as causas</b>             |   |                               |                               |  |
| <b>Etanercepte</b>                 | <b>55,5 (51,2–59,6)</b>   | <b>0,52</b>                   | <b>1,21</b>                   | <b>0,13</b>  |
| <b>Infliximabe</b>                 | 63,6 (55,7–70,5)  | 0,69                          | 1,68                          | <0,001   |
| <b>Adalimumabe</b>                 | 64,6 (60,6–68,3)  | 0,62                          | 1,68                          | <0,001   |
| <b>Ustequinumabe</b>               | 79,4 (75,2–83,0)  | 1,25                          | ‡                             | <0,001   |

|                           |                  |      |      |        |
|---------------------------|------------------|------|------|--------|
| <b>Acitretina</b>         | 42,3 (36,9-47,6) | 0,30 | 0,72 | 0,001  |
| <b>Ciclosporina</b>       | 23,3 (19,0-27,8) | 0,22 | 0,45 | <0,001 |
| <b>Metotrexato</b>        | 50,3 (46,3-54,2) | 0,38 | 1,01 | ‡      |
| <b>Falta de eficácia¶</b> |                  |      |      |        |
| <b>Etanercepte</b>        | 78,4 (74,4-81,9) | 1,21 | ‡    | 0,05   |
| <b>Infliximabe</b>        | 78,1(70,3-84,1)  | 1,18 | ‡    | 0,46   |
| <b>Adalimumabe</b>        | 79,5 (75,8-82,7) | 1,29 | ‡    | 0,35   |
| <b>Ustequinumabe</b>      | 89,6 (86,2-92,3) | ‡    | ‡    | <0,001 |
| <b>Acitretina</b>         | 72,7 (66,8-77,7) | 0,84 | ‡    | 0,004  |
| <b>Ciclosporina</b>       | 67,8 (60,4-74,0) | 0,71 | 2,30 | <0,001 |
| <b>Metotrexato</b>        | 79,6 (75,6-82,9) | 1,69 | ‡    | ‡      |
| <b>Evento adverso¶</b>    |                  |      |      |        |
| <b>Etanercepte</b>        | 92,6 (89,7-94,7) | ‡    | ‡    | 0,02   |
| <b>Infliximabe</b>        | 88,7 (82,1-92,9) | ‡    | ‡    | 0,82   |
| <b>Adalimumabe</b>        | 93,8 (91,3-95,6) | ‡    | ‡    | 0,003  |
| <b>Ustequinumabe</b>      | 98,8 (97,1-99,5) | ‡    | ‡    | <0,001 |
| <b>Acitretina</b>         | 88,7 (84,0-92,1) | ‡    | ‡    | 0,86   |
| <b>Ciclosporina</b>       | 78,5 (72,1-83,6) | 1,64 | ‡    | <0,001 |
| <b>Metotrexato</b>        | 87,8 (84,6-90,4) | ‡    | ‡    | ‡      |
| <b>Remissão§</b>          |                  |      |      |        |
| <b>Etanercepte</b>        | 85,5 (81,7-88,6) | 2,15 | ‡    | 0,20   |
| <b>Infliximabe</b>        | 96,1 (91,6-98,2) | ‡    | ‡    | <0,001 |
| <b>Adalimumabe</b>        | 93,2 (90,5-95,1) | 3,30 | ‡    | <0,001 |
| <b>Ustequinumabe</b>      | 95,4 (92,7-97,1) | ‡    | ‡    | <0,001 |
| <b>Acitretina</b>         | 79,0 (73,0-83,8) | 1,28 | ‡    | 0,12   |
| <b>Ciclosporina</b>       | 60,3 (53,4-66,5) | 0,46 | 1,90 | <0,001 |
| <b>Metotrexato</b>        | 84,2 (80,4-87,3) | 1,63 | ‡    | ‡      |

†Todas as causas de descontinuação: eventos adversos, gravidez, remissão, falta de eficácia e perda de acompanhamento

‡Não aplicável devido à baixa porcentagem de descontinuações no final do seguimento

§Sobrevida curta é um resultado positivo para remissão

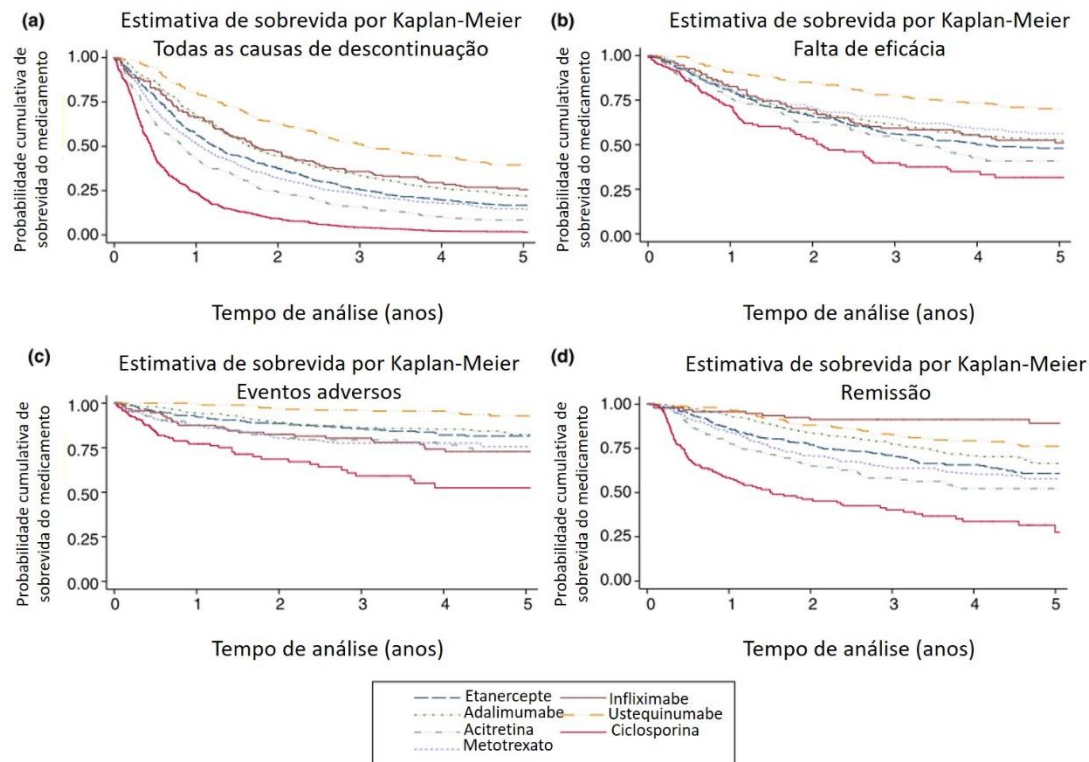
¶ Sobrevida longa é um resultado positivo para os demais desfechos

Fonte: adaptado de Dávila-Seijo, 2016 (192).

A ciclosporina também foi o medicamento que apresentou a menor taxa de sobrevida para razões de descontinuação específicas como falta de eficácia (Figura 35 b), eventos adversos (Figura 35 c) e remissão (Figura 35 d). O ustequinumabe foi o medicamento que apresentou maior sobrevida tanto para a descontinuação por falta de

eficácia (Figura 35 b) quanto para evento adverso (Figura 35 c), já quando a razão foi remissão, o medicamento com maior sobrevida foi o infliximabe (Figura 35 d).

**Figura 35. Curva de sobrevida dos medicamentos ao longo dos anos.**



Nota: A taxa de sobrevida de cada medicamento foi separada em (a) todas as causas de descontinuação (b) falta de eficácia e (c) evento adverso como resultado de interesse. (d) mostra a curva de sobrevivência de droga de cada fármaco quando a remissão é o resultado de interesse (Neste último gráfico, baixa sobrevida é um resultado positivo)

Fonte: adaptado de Dávila-Seijo, 2016 (192).

*Dávila-Seijo et al., 2017 (193)*

O estudo de Dávila-Seijo *et al.*, 2017 (193), descreveu as infecções observadas em pacientes que receberam medicamentos sistêmicos biológicos e não biológicos. Ao final do período de acompanhamento, 2.153 pacientes foram incluídos na análise, entre os quais 1.074 foram expostos à biológicos e 1.079 à terapias não biológicas (alguns pacientes foram expostos a ambos) (Tabela 25).

**Tabela 25. Características dos pacientes incluídos.**

|                     | ETA   | IFX   | ADA   | UST   | ACI   | CIC   | MTX   |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Pacientes, n</b> | 635   | 184   | 683   | 560   | 467   | 472   | 880   |
| <b>(%)</b>          | (100) | (100) | (100) | (100) | (100) | (100) | (100) |

|   | ETA           | IFX           | ADA           | UST           | ACI           | CIC           | MTX           |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Diagnóstico no momento do registro, n (% do total)</b>   |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>Psoríase em placas</b>   | 613<br>(96,5) | 166<br>(90,2) | 644<br>(94,3) | 534<br>(95,4) | 401<br>(85,9) | 426<br>(90,3) | 821<br>(93,3) |
| <b>Outras formas*</b>   | 60 (9,5)      | 25<br>(13,6)  | 67 (9,8)      | 55 (9,8)      | 85<br>(18,2)  | 70<br>(14,8)  | 99<br>(11,3)  |
| <b>Artrite psoriásica</b>   | 116<br>(18,3) | 40<br>(21,8)  | 138<br>(20,2) | 80<br>(14,3)  | 30 (6,4)      | 34 (7,2)      | 101<br>(11,5) |
| <b>Ciclos com administração simultânea de outro medicamento sistêmico (n, % de todos os ciclos)</b> |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>MTX</b>  | 95<br>(10,7)  | 75<br>(36,2)  | 142<br>(15,8) | 84<br>(12,7)  | 13 (2,3)      | 8 (1,4)       | **            |
| <b>ACI</b>  | 32 (3,6)      | 9 (4,3)       | 14 (1,6)      | 25 (3,8)      | **            | 6 (1,0)       | 15 (1,3)      |
| <b>CIC</b>  | 34 (3,8)      | 9 (4,3)       | 52 (5,8)      | 27 (4,1)      | 12 (2,2)      | **            | 5 (0,4)       |

ACI: acitretina; ADA: adalimumabe; CIC: ciclosporina; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; UST: ustequinumabe.

Nota: \*Outras formas de psoríase: psoríase eritrodérmica, psoríase pustulosa generalizada, pustulose palmoplantar, psoríase pustulosa anular e acrodermatite contínua de Hallopeau. \*\*Não aplicável.

Fonte: Adaptado de Dávila-Seijo, 2017 (193).

Ustequinumabe apresentou uma menor taxa de infecções gerais quando comparado com os agentes anti-TNFs (*versus* metotrexato) e não diferiu significativamente em relação ao metotrexato, ao contrário do observado para infliximabe e etanercepte (Tabela 26).

**Tabela 26. Taxas bruta de infecções gerais (por 1.000 pacientes-ano) e razão de risco ajustada para a incidência de infecção *versus* metotrexato<sup>1</sup>.**

|                                    | Taxa (IC 95%)         | RR ajustada (IC 95%)              |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <b>Ustequinumabe</b>               | 115,6 (97,8 a 136,6)  | 0,93 (0,64 a 1,36) <sup>4</sup>   |
| <b>Adalimumabe</b>                 | 146,6 (127,4 a 168,7) | 1,27 (0,92 a 1,75) <sup>3</sup>   |
| <b>Infliximabe</b>                 | 211,9 (163,1 a 275,4) | 1,71 (1,10 a 2,65) <sup>5</sup>   |
| <b>Etanercepte</b>                 | 148,9 (128,9 a 172,2) | 1,34 (1,02 a 1,76) <sup>2,5</sup> |
| <b>Ustequinumabe + metotrexato</b> | 173,2 (132 a 227,3)   | 1,56 (1,08 a 2,25) <sup>4,5</sup> |
| <b>Adalimumabe + metotrexato</b>   | 195,6 (157,7 a 242,6) | 2,13 (1,23 a 3,67) <sup>3,6</sup> |
| <b>Infliximabe + metotrexato</b>   | 104 (68,5 a 158)      | 1,23 (0,68 a 2,23)                |
| <b>Etanercepte + metotrexato</b>   | 105,7 (73,0 a 153,1)  | 1,02 (0,52 a 1,99) <sup>2</sup>   |
| <b>Ciclosporina</b>                | 171,6 (127,3 a 231,4) | 1,58 (1,17 a 2,15) <sup>6</sup>   |
| <b>Acitretina</b>                  | 64,5 (46,1 a 90,3)    | 0,6 (0,44 a 0,83) <sup>6</sup>    |

|                    | Taxa (IC 95%)         | RR ajustada (IC 95%) |
|--------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Metotrexato</b> | 113, 1 (95,2 a 134,3) | 1,00                 |

<sup>1</sup>Ajustado por idade, gênero e escore de propensão de cada medicamento comparado com metotrexato. <sup>2</sup>Ajuste adicional para PASI e presença de artrite psoriásica no *baseline*. <sup>3</sup>Ajuste adicional para duração da doença. <sup>4</sup>Ajuste adicional para diabetes e histórico de tuberculose. <sup>5</sup>p<0,05. <sup>6</sup>p<0,01. IC: intervalo de confiança; RR: *risk ratio*.

Fonte: Adaptado de Dávila-Seijo, 2017 (193).

O número de infecções graves foi baixo entre todos os tratamentos, com a maior taxa para o grupo adalimumabe + metotrexato, seguido pelo grupo ciclosporina e então pelo grupo infliximabe (Tabela 27). O ustequinumabe também apresentou menor taxa de risco de infecções graves e fatais do que adalimumabe e infliximabe, e menor taxa de infecções recorrentes do que os agentes anti-TNF. Para ambas as análises não foram observadas diferenças significativas em relação ao metotrexato (Tabela 27).

**Tabela 27. Taxas brutas de infecções graves e fatais e de infecções recorrentes (por 1.000 pacientes-ano), assim como as razões de risco ajustadas<sup>1</sup> versus metotrexato.**

|                                    | Infecções graves e fatais |                                 | Infecções recorrentes |                                   |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
|                                    | Taxa (IC 95%)             | RR ajustado (IC 95%)            | Taxa (IC 95%)         | RR ajustado (IC 95%)              |
| <b>Ustequinumabe</b>               | 5,9 (2,8 a 12,3)          | 0,75 (0,18 a 3,13) <sup>4</sup> | 37,7 (28,1 a 50,5)    | 0,8 (0,37 a 1,75) <sup>4</sup>    |
| <b>Adalimumabe</b>                 | 9,8 (5,7 a 16,8)          | 1,29 (0,72 a 2,32) <sup>3</sup> | 49,6 (39 a 63,2)      | 1,06 (0,67 a 1,67) <sup>3</sup>   |
| <b>Infliximabe</b>                 | 18,9 (7,9 a 45,5)         | 2,52 (0,83 a 7,69)              | 79,5 (51,8 a 121,9)   | 1,98 (1 a 3,94)                   |
| <b>Etanercepte</b>                 | 1,6 (0,4 a 6,5)           | 0,24 (0,04 a 1,29) <sup>2</sup> | 57 (45,1 a 72)        | 1,4 (0,93 a 2,1) <sup>2</sup>     |
| <b>Ustequinumabe + metotrexato</b> | 8,8 (2,8 a 27,3)          | 3,28 (0,8 a 13,46) <sup>4</sup> | 73,5 (49,7 a 108,8)   | 2,18 (0,63 a 7,48) <sup>4</sup>   |
| <b>Adalimumabe + metotrexato</b>   | 23,3 (12,9 a 42)          | 3,28 (0,8 a 13,46) <sup>3</sup> | 80,4 (58,5 a 110,4)   | 4,33 (2,27 a 8,24) <sup>3,6</sup> |
| <b>Infliximabe + metotrexato</b>   | 8,9 (2,2 a 35,4)          | 3,4 (0,76 a 15,21)              | 13,3 (4,3 a 41,2)     | 0,66 (0,18 a 2,44)                |



|                                  |                  |                                 |                    |                                 |
|----------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| <b>Etanercepte + metotrexato</b> | 7 (1,8 a 28,1)   | 0,56 (0,15 a 2,1)               | 28,1 (14,1 a 56,2) | 0,75 (0,37 a 1,49) <sup>2</sup> |
| <b>Ciclosporina</b>              | 20 (8,3 a 47,9)  | 3,12 (1,11 a 8,77) <sup>5</sup> | 20 (8,3 a 47,9)    | 0,63 (0,3 a 1,31)               |
| <b>Acitretina</b>                | 7,6 (2,8 a 20,2) | 0,8 (0,33 a 1,91)               | 13,3 (6,3 a 27,9)  | 0,8 (0,33 a 1,91) <sup>5</sup>  |

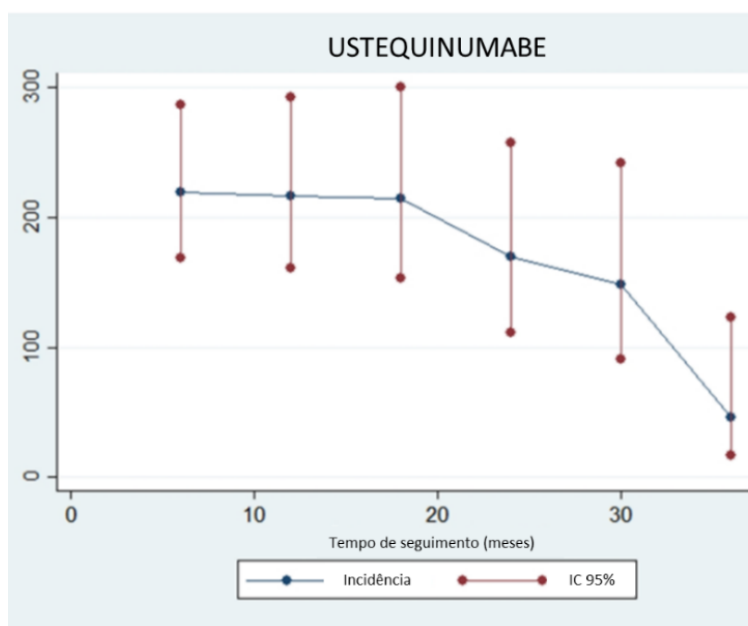
<sup>1</sup>Ajustado por idade, gênero e escore de propensão de cada medicamento comparado com metotrexato.

<sup>2</sup>Ajuste adicional para PASI e presença de artrite psoriásica no *baseline*. <sup>3</sup>Ajuste adicional para duração da doença. <sup>4</sup>Ajuste adicional para diabetes e histórico de tuberculose. <sup>5</sup>p<0,05; <sup>6</sup>p<0,01. IC: intervalo de confiança; RR: *risk ratio*.

Fonte: Adaptado de Dávila-Seijo, 2017 (193).

Não foram observadas variações significativas nas taxas de infecções (por 1.000 pacientes-ano) dos medicamentos ao longo do tempo em comparação com a taxa de incidência para metotrexato, com exceção de ustekinumabe, que apresentou uma tendência significativa de redução das taxas de infecções ao longo de tempo (Figura 36).

**Figura 36. Incidência de infecções gerais com o tratamento com ustekinumabe, ao longo do seguimento.**



As linhas verticais marrons representam intervalos de confiança de 95% das taxas de incidência de infecções gerais. Os pontos azuis representam as taxas de incidência de infecções gerais em diferentes momentos do seguimento.

Fonte: Adaptado de Dávila-Seijo, 2017 (193).

### 5.2.4 Estudos Pivotais

Foram conduzidos três estudos pivotaes avaliando a eficácia e segurança de ustekinumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave: ACCEPT (194), PHOENIX 1 (174,195,196) e PHOENIX 2 (197). Os principais resultados dos estudos são apresentados na Tabela 28 e Tabela 29.

Guselcumabe foi avaliado por meio de dois estudos pivotaes (VOYAGE (198,199) e VOYAGE 2 (200)) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Além disso, o medicamento possui outros dois estudos de fase III (NAVIGATE (201) e ECLIPSE (180)) Os principais resultados são apresentados na Tabela 30 e Tabela 31.

**Tabela 28. Resultados dos estudos pivotais de ustequinumabe.**

| Estudo       | PHOENIX 1 (174)  | Extensões do PHOENIX 1 (195,196)   |
|--------------|--|--|
| Delineamento | ECR de fase III controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico   | ECR de fase III controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico   |
| População    | Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos), com psoríase em placas (PASI $\geq 12$ e envolvimento $\geq 10\%$ de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   | Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos), com psoríase em placas (PASI $\geq 12$ e envolvimento $\geq 10\%$ de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   |
| Resultados   | <p>• n=766 pacientes randomizados para receber ustequinumabe 45 mg [n=255] ou 90 mg [n=256] ou placebo [n=255].</p> <p><b>EFICÁCIA</b></p> <p>• <b>Desfecho primário</b></p> <p><b>Resposta PASI 75 na semana 12</b> (diferença na taxa de resposta <i>versus</i> placebo):</p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 63,9% (IC 95%: 57,8 a 70,1; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg<sup>15</sup></u>: 63,3% (IC 95%: 57,1 a 69,4; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>• <b>Desfechos secundários</b></p> <p><b>PGA de 0 ou 1 na semana 12</b> (diferença na taxa de resposta <i>versus</i> placebo):</p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 56,5% (IC 95%: 50,0 a 62,9; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 57,8% (IC 95%: 51,4 a 64,2; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><b>Resposta PASI 75 em um ano:</b></p> | <p><b>3 anos*:</b></p> <p><b>Resposta PASI 75</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 62,7%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 72,2%</p> <p><b>Resposta PASI 90</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 36,1%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 45,5%</p> <p><b>Resposta PGA de 0 ou 1:</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 42,6%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 52,5%</p> <p><b>Mediana do percentual de melhora no PASI:</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 83,6%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 88,4%</p> <p><b>5 anos (semana 244)**:</b></p> <p><b>Resposta PASI 75</b></p> |

<sup>15</sup> A indicação desta dose é restrita a pacientes com mais de 100 kg

| Estudo | PHOENIX 1 (174)  | Extensões do PHOENIX 1 (195,196)  |
|--------|--|---|
|        | <p>Resposta mais sustentada naqueles que receberam ustequinumabe como manutenção do que naqueles cujo tratamento foi descontinuado na semana 40 (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><b><u>DLQI 0/1 na semana 12:</u></b></p> <p>Em &gt; 50% dos pacientes nos grupos ustequinumabe (<math>p &lt; 0,0001</math> <i>versus</i> placebo para ambos os grupos).</p> <p><b>SEGURANÇA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Eventos Adversos:</u></b></li> </ul> <p><b>Fase controlado por placebo:</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 57,6%.</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 51,4%.</p> <p><u>Placebo:</u> 48,2%.</p> <p><b>Fase de crossover:</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 57,3%.</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 64,1%.</p> <p><u>Placebo → Ustequinumabe 45 mg:</u> 64,2%.</p> <p><u>Placebo → Ustequinumabe 90 mg:</u> 57,5%.</p> <p><b>Randomização de descontinuação:</b></p> <p><u>Terapia de manutenção:</u> 67,1%</p> <p><u>Interrupção do tratamento:</u> 75,6%</p> | <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 63,4%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 72,0%</p> <p><b><u>Resposta PASI 90</u></b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 39,7%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 49,0%</p> <p><b><u>Resposta PASI 100</u></b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 21,6%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 26,4%</p> <p><b><u>Pacientes que responderam inicialmente €</u></b></p> <p><b>PASI 75:</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 79,1%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 80,8%</p> <p><b>PASI 90</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 47,8%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 58,9%</p> <p><b>PASI 100</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg:</u> 31,3%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg:</u> 38,4%</p> <p><b>Segurança:</b></p> <p>As taxas de eventos adversos gerais, eventos adversos graves, infecções graves, neoplasias malignas e eventos cardiovasculares</p> |

| Estudo | PHOENIX 1 (174) | Extensões do PHOENIX 1 (195,196)   |
|--------|-----------------|--|
|        |                 | adversos importantes foram geralmente consistentes ao longo do tempo e comparáveis entre as doses. |

BSA: Body Surface Area; PASI: psoriasis area and severity index; DLQI: dermatology life quality index; PGA: *Physician Global Assessment*; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado.

Nota: \*No geral, 79,8% (601 de 753) dos pacientes tratados com ustekinumabe continuaram no estudo por 3 anos. \*\* No geral, 68,7% (517 de 753) dos pacientes tratados com ustekinumabe continuaram no estudo até a semana 244. €: Em cinco anos de acompanhamento, os pacientes que responderam inicialmente e foram re-randomizados na semana 40 para continuar o tratamento de manutenção a cada 12 semanas.

**Tabela 29. Resultados dos estudos pivotais de ustequinumabe.**

| Estudo       | PHOENIX 2 (197)  | Extensão do PHOENIX 2 (194)  | ACCEPT (194)  |
|--------------|--|--|---|
| Delineamento | ECR de fase III controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico   | ECR de fase III controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico   | ECR de fase III e multicêntrico   |
| População    | Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos), com psoríase em placas (PASI $\geq 12$ e envolvimento $\geq 10\%$ de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   | Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos), com psoríase em placas (PASI $\geq 12$ e envolvimento $\geq 10\%$ de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   | Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos), com psoríase em placas (IGA $\geq 3$ , PASI $\geq 12$ e envolvimento $\geq 10\%$ de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   |
| Resultados   | <ul style="list-style-type: none"> <li>n=1.230 randomizados para receber ustequinumabe 45 mg [n=409] ou 90 mg<sup>16</sup> [n=411] ou placebo [n=410].</li> </ul> <p><b>EFICÁCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Desfecho primário</b></li> </ul> <p><b>Resposta PASI 75 na semana 12</b> (diferença na taxa de resposta <i>versus</i> placebo):</p> <p>Ustequinumabe 45 mg: 63,1% (IC 95%: 58,2 a 68,0; p&lt;0,0001).</p> | <p><b>5 anos*:</b></p> <p><b>Resposta PASI 75</b></p> <p>Ustequinumabe 45 mg: 76,5%</p> <p>Ustequinumabe 90 mg: 78,6%</p> <p><b>Resposta PASI 90</b></p> <p>Ustequinumabe 45 mg: 50,0%</p> <p>Ustequinumabe 90 mg: 55,5%</p> <p><b>Resposta PASI 100</b></p> <p>Ustequinumabe 45 mg: 28,1%</p> <p>Ustequinumabe 90 mg: 31,3%</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>n=903 pacientes randomizados (n=209 no grupo ustequinumabe 45 mg, n=347 no grupo ustequinumabe 90 mg e n=347 no grupo etanercepte).</li> </ul> <p><b>EFICÁCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Desfecho primário</b></li> </ul> <p><b>Resposta PASI 75 na semana 12:</b></p> <p>Ustequinumabe 45 mg: 67,5%.</p> <p>Ustequinumabe 90 mg: 73,8%.</p> <p>Etanercepte: 56,8%.</p> |

<sup>16</sup> A indicação desta dose é restrita a pacientes com mais de 100 kg

| Estudo | PHOENIX 2 (197)   | Extensão do PHOENIX 2 (194)   | ACCEPT (194)   |
|--------|---|---|--|
|        | <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 72,0% (IC 95%: 67,5 a 76,5; p&lt;0,0001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Desfechos secundários</b></li> </ul> <p><b><u>Pele com lesão ausente/ quase ausente com base no PGA na semana 12</u></b> (diferença na taxa de resposta <i>versus</i> placebo):</p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 63,1% (IC 95%: 58,1 a 68,1; p&lt;0,0001).</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 68,6%; (IC 95%: 63,9 a 73,4; p&lt;0,0001).</p> <p><b>Variação no DLQI na semana 12</b> (diferença da mediana <i>versus</i> placebo):</p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: -8,0 (IC 95%: -8,0 a -7,0; p&lt;0,0001).</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: -9,0 (IC 95%: -9,0 a -8,0; p&lt;0,0001).</p> <p><b>SEGURANÇA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Eventos Adversos:</u></b></li> </ul> <p><b>Fase controlado por placebo (0 a 12 semanas):</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 53,1%.</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 47,9%.</p> <p><u>Placebo</u>: 49,8%.</p> | <p><b><u>PGA 0 ou 1</u></b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 54,0%</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 58,6%</p> <p><b>Segurança:</b></p> <p>Até a semana 264, as taxas de eventos de segurança não aumentaram e as taxas de eventos foram geralmente comparáveis entre os grupos de dose e entre os pacientes com e sem ajuste de dose.</p> | <p>p=0,01 e p&lt;0,001, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Desfechos secundários</b></li> </ul> <p><b><u>Resposta PASI 90 na semana 12:</u></b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 36,4%.</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 44,7%.</p> <p><u>Etanercepte</u>: 23,1%.</p> <p>p&lt;0,001 para ambas comparações com etanercepte.</p> <p><b><u>Pele com lesão ausente/ quase ausente com base no PGA na semana 12:</u></b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 65,1%.</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 70,6%.</p> <p><u>Etanercepte</u>: 49,0%.</p> <p>p&lt;0,001 para ambas comparações com etanercepte.</p> <p><b>SEGURANÇA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Eventos Adversos:</u></b></li> </ul> <p><b>Semanas 0 a 12:</b></p> <p><u>Ustequinumabe 45 mg</u>: 66,0%.</p> <p><u>Ustequinumabe 90 mg</u>: 69,2%.</p> <p><u>Etanercepte</u>: 70,0%.</p> <p><b>Semanas 0 a 64:</b></p> <p>- Etanercepte → Ustequinumabe 90 mg:</p> |



| Estudo | PHOENIX 2 (197)   | Extensão do PHOENIX 2 (194) | ACCEPT (194)   |
|--------|---|-----------------------------|--|
|        | <b>Fase de <i>crossover</i> (semanas 12 a 28):</b><br><u>Ustequinumabe 45 mg</u> : 55,5%.<br><u>Ustequinumabe 90 mg</u> : 60,1%.<br><u>Placebo → Ustequinumabe 45 mg</u> : 58,9%.<br><u>Placebo → Ustequinumabe 90 mg</u> : 58,5%.<br><b>Intensificação da dose (semanas 28 a 52):</b><br><u>A cada 8 semanas</u> : 72,7%.<br><u>A cada 12 semanas</u> : 63,0%. |                             | <u>Antes do <i>crossover</i></u> : 79,3%.<br><u>Depois do <i>crossover</i></u> : 64,7%.<br>- Tratamento episódico com:<br><u>Ustequinumabe 45 mg</u> : 87,1%.<br><u>Ustequinumabe 90 mg</u> : 89,0%. |

BSA: Body Surface Area; PASI: *psoriasis area and severity index*; DLQI: *dermatology life quality index*; PGA: *Physician Global Assessment*; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado.

Nota: \*Na população geral, 70% (849 de 1.212) dos pacientes tratados com ustequinumabe completaram o tratamento até a semana 244.

**Tabela 30. Resultados dos estudos pivotais de guselcumabe.**

| Estudo       | VOYAGE 1 (198)   | Extensão de 2 anos do<br>VOYAGE 1 (199)  | Extensão de 3 anos do<br>VOYAGE 1 (202)  | ECLIPSE (180)   |
|--------------|--|--|--|---|
| Delineamento | ECR fase III multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo (adalimumabe)  | ECR fase III multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e comparador ativo (adalimumabe)  | Extensão de 3 anos do estudo VOYAGE 1 (198)  | ECR fase III multicêntrico, duplo-cego  |
| População    | Pacientes adultos (≥18 anos) com psoríase moderada a grave (IGA ≥ 3, PASI ≥ 12 e envolvimento ≥ 10% de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia.   | Pacientes adultos (≥18 anos) com psoríase moderada a grave (IGA ≥ 3, PASI ≥ 12 e envolvimento ≥ 10% de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia. | Pacientes adultos (≥18 anos) com psoríase moderada a grave (IGA ≥ 3, PASI ≥ 12 e envolvimento ≥ 10% de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia. | Pacientes adultos com psoríase moderada a grave   |
| Resultados   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Total: (randomizados para receber guselcumabe=329), (n=334 para adalimumabe), (n=174 para placebo).</li> </ul> <p><b><u>PGA de 0 ou 1:</u></b></p> <p><b><u>Semana 16:</u></b></p> <p>Guselcumabe: 85,1%</p> <p>Placebo: 6,9%</p> | <p><b><u>Semana 100*:</u></b></p> <p><b><u>PGA de 0 ou 1:</u></b></p> <p>Guselcumabe<sup>€</sup>: 82,4%</p> <p>Placebo→guselcumabe: 84,8%</p> <p>ADA 52W vs. ADA→GUSEL 100W: 60,4% vs. 84,0%</p> | <p><b><u>Semana 156:</u></b></p> <p><b><u>PASI 75:</u></b></p> <p>GUSEL **: 95,8%</p> <p>ADA→GUSEL: 93,7%</p> <p><b><u>PASI 90:</u></b></p> <p>GUSEL **: 84,4%</p> <p>ADA→GUSEL: 82,8%</p>       | <p><b><u>Semana 48:</u></b></p> <p><b><u>PASI 90:</u></b></p> <p>Guselcumabe 100 mg: 84,5%</p> <p>Secuquinumabe 300 mg: 70,0%</p> <p><b><u>Semana 12:</u></b></p> |

| Estudo | VOYAGE 1 (198)  | Extensão de 2 anos do<br>VOYAGE 1 (199)   | Extensão de 3 anos do<br>VOYAGE 1 (202)   | ECLIPSE (180)  |
|--------|---|---|---|--|
|        | <p>Adalimumabe: 65,9%</p> <p><b><u>Semana 24:</u></b></p> <p>Guselcumabe: 84,2%</p> <p>Adalimumabe: 61,7%</p> <p><b><u>Semana 48:</u></b></p> <p>Guselcumabe: 80,5%</p> <p>Adalimumabe: 55,4%</p> <p><b><u>PASI 90:</u></b></p> <p><b><u>Semana 16:</u></b></p> <p>Guselcumabe: 73,3%</p> <p>Placebo: 2,9%</p> <p>Adalimumabe: 49,7%</p> <p><b><u>Semana 24:</u></b></p> <p>Guselcumabe: 80,2%</p> <p>Adalimumabe: 53,0%</p> <p><b><u>Semana 48:</u></b></p> <p>Guselcumabe: 76,3%</p> <p>Adalimumabe: 47,9%</p> <p><b><u>PASI 100:</u></b></p> <p><b><u>Semana 16:</u></b></p> | <p><b><u>PASI 90:</u></b></p> <p>Guselcumabe<sup>€</sup>: 82,1%</p> <p>Placebo→guselcumabe:<br/>82,3%</p> <p>ADA 52W vs. ADA→GUSEL<br/>100W: 50,5% vs. 81,1%</p> <p><b><u>PASI 100:</u></b></p> <p>Guselcumabe<sup>€</sup>: 49,0%</p> <p>Placebo→guselcumabe:<br/>55,1%</p> <p>ADA 52W vs. ADA→GUSEL<br/>100W: 24,0% vs. 51,6%</p> <p><b><u>PASI 75:</u></b></p> <p>Guselcumabe<sup>€</sup>: 94,8%</p> <p>Placebo→guselcumabe:<br/>97,5%</p> <p>ADA 52W vs. ADA→GUSEL<br/>100W: 72,4% vs. 94,9%</p> | <p><b><u>PASI 100:</u></b></p> <p>GUSEL<sup>**</sup>: 50,9%</p> <p>ADA→GUSEL: 50,8%</p> <p><b><u>PGA 0 ou 1:</u></b></p> <p>GUSEL<sup>**</sup>: 82,1%</p> <p>ADA→GUSEL: 84,8%</p> | <p><b><u>PASI 90:</u></b></p> <p>Guselcumabe 100 mg: 69,1%</p> <p>Secuquinumabe 300 mg:<br/>76,1%</p> <p><b><u>PASI 75:</u></b></p> <p>Guselcumabe 100 mg: 89,3%</p> <p>Secuquinumabe 300 mg:<br/>91,6%</p> <p><b><u>Semanas 12 e 48:</u></b></p> <p><b><u>PASI 75:</u></b></p> <p>Guselcumabe 100 mg: 84,6%</p> <p>Secuquinumabe 300 mg:<br/>80,2%</p> <p><b><u>Semana 48:</u></b></p> <p><b><u>PASI 100:</u></b></p> |

| Estudo | VOYAGE 1 (198)  | Extensão de 2 anos do<br>VOYAGE 1 (199) | Extensão de 3 anos do<br>VOYAGE 1 (202) | ECLIPSE (180)   |
|--------|---|---|---|---|
|        | <p>Guselcumabe: 37,4%%<br/>Placebo: 0,6%<br/>Adalimumabe: 17,1%</p> <p><b>Semana 24:</b></p> <p>Guselcumabe: 44,4%<br/>Adalimumabe: 24,9%</p> <p><b>Semana 48:</b></p> <p>Guselcumabe: 47,4%<br/>Adalimumabe: 23,4%</p> <p><b><u>Eventos adversos:</u></b></p> <p><b>Semana 16:</b></p> <p>Guselcumabe: 51,7%<br/>Placebo: 49,4%<br/>Adalimumabe: 51,1%</p> <p><b>Semana 48:</b></p> <p>Guselcumabe: 73,9%<br/>Adalimumabe: 74,5%</p> |   |   | <p>Guselcumabe 100 mg: 58,2%<br/>Secuquinumabe 300 mg:<br/>48,4%</p> <p><b><u>PGA de 0:</u></b></p> <p>Guselcumabe 100 mg: 62,2%<br/>Secuquinumabe 300 mg:<br/>50,4%</p> <p><b><u>PGA de 0 ou 1:</u></b></p> <p>Guselcumabe 100 mg: 85,0%<br/>Secuquinumabe 300 mg:<br/>74,9%</p> |

BSA: Body Surface Area; PGA: *Physician Global Assessment*; PASI: *psoriasis area and severity index*; ECR: ensaio clínico randomizado.

Nota: \* Pacientes inicialmente randomizados para placebo mudaram de tratamento para guselcumabe na semana 16 (grupo placebo → guselcumabe); pacientes inicialmente randomizados para adalimumabe mudaram de tratamento para guselcumabe na semana 52 (grupo adalimumabe → guselcumabe); todos os pacientes receberam tratamento com guselcumabe sem cegamento a partir da semana 52. Na semana 100, 90,2% (157) dos pacientes continuaram recebendo tratamento no grupo placebo → guselcumabe, 87,5% (288) no grupo guselcumabe, e 81,4% (272) no grupo

adalimumabe → guselcumabe. €: pacientes randomizados para guselcumabe no *baseline*. ADA 52W vs. ADA → GUSEL 100W: Adalimumabe na semana 52 *versus*. adalimumabe → guselcumabe na semana 100.\*\*Incluindo pacientes randomizados para guselcumabe no *baseline* e para placebo que mudaram guselcumabe em 16 semanas

**Tabela 31. Resultados dos estudos pivotais de guselcumabe.**

| Estudo       | VOYAGE 2 (200)  | NAVIGATE <sup>€</sup> (201)   |
|--------------|---|---|
| Delineamento | ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e também por braço comparador ativo  | ECR de fase III, multicêntrico e duplo-cego   |
| Resultados   | Pacientes adultos (≥ 18 anos), com psoríase moderada a grave (PGA ≥ 3, PASI ≥ 12 e envolvimento ≥ 10% de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   | Pacientes adultos (≥ 18 anos), com psoríase moderada a grave (PGA ≥ 3, PASI ≥ 12 e envolvimento ≥ 10% de BSA) por ao menos seis meses e que eram candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia   |
| População    | <p>(Guselcumabe, n=496); (placebo → guselcumabe; n=248); (adalimumabe, n=248)*</p> <p><b><u>IGA de 0 ou 1 (pele com lesão ausente/ quase ausente):</u></b></p> <p><b>Semana 16:</b></p> <p>Guselcumabe: 84,1%</p> <p>Placebo: 8,5%</p> <p>Adalimumabe: 67,7</p> <p><b>Semana 24:</b></p> <p>Guselcumabe: 83,5%</p> <p>Adalimumabe: 64,9</p> <p><b><u>PASI 90:</u></b></p> | <p>Semana 0 e 4: ustequinumabe em fase aberta (n= 871**)</p> <p>Semana 16: pacientes foram randomizados para guselcumabe (n=135) e ustequinumabe (n = 133); (n= 585) continuaram a receber ustequinumabe (grupo não randomizado)</p> <p><b><u>Número médio de visitas com escore IGA 0 ou 1 e ao menos melhora de dois graus:</u></b></p> <p><b>Semana 16:</b></p> <p>Guselcumabe vs. Ustequinumabe:</p> <p>1,5 vs. 0,7; p &lt; 0,001</p> <p><b>Semana 28 (em relação à semana 16):</b></p> |

| Estudo | VOYAGE 2 (200)   | NAVIGATE <sup>€</sup> (201)  |
|--------|--|--|
|        | <p><b>Semana 16:</b></p> <p>Guselcumabe: 70,0%</p> <p>Placebo: 2,4%</p> <p>Adalimumabe: 46,8%</p> <p><b>Semana 24:</b></p> <p>Guselcumabe: 75,2%</p> <p>Adalimumabe: 54,8%</p> <p><b>PASI 100:</b></p> <p><b>Semana 16:</b></p> <p>Guselcumabe: 34,1%</p> <p>Placebo: 0,8%</p> <p>Adalimumabe: 20,6%</p> <p><b>Semana 24:</b></p> <p>Guselcumabe: 44,2%</p> <p>Adalimumabe: 26,6%</p> <p><b>PASI 75:</b></p> <p><b>Semana 16:</b></p> <p>Guselcumabe: 86,3%</p> <p>Placebo: 8,1%</p> <p>Adalimumabe: 68,5%</p> | <p>Guselcumabe vs. Ustequinumabe:</p> <p>31,1% vs. 14,3%; p = 0,001</p> <p><b>Semana 52:</b></p> <p>Guselcumabe vs. Ustequinumabe:</p> <p>36,3% vs. 17,3; p &lt; 0,001</p> <p><b><u>Número médio de visitas em que os pacientes alcançaram</u></b></p> <p><b><u>PASI 90 em relação ao baseline:</u></b></p> <p><b>Semana 28 e 40:</b></p> <p>Guselcumabe vs. Ustequinumabe:</p> <p>2,2% vs. 1,1; p &lt; 0,001</p> <p><b><u>Eventos adversos:</u></b></p> <p><b>Semana 0 a 16:</b></p> <p>Ustequinumabe em fase aberta: 29,2%</p> <p><b>Semana 16 a 60:</b></p> <p>Pacientes que continuaram com ustequinumabe: 41,4%</p> <p>Randomizados para guselcumabe: 64,4%</p> <p>Randomizados para ustequinumabe: 55,6%</p> |

| Estudo | VOYAGE 2 (200)   | NAVIGATE <sup>€</sup> (201) |
|--------|--|-----------------------------|
|        | <p><b>Semana 24:</b></p> <p>Guselcumabe: 89,1%</p> <p>Adalimumabe: 71,0%</p> <p><b><u>Eventos adversos:</u></b></p> <p><b>Semana 0 a 16:</b></p> <p>Guselcumabe: 47,6%</p> <p>Placebo: 44,8%</p> <p>Adalimumabe: 48,4%</p> <p><b>Semana 0 a 28:</b></p> <p>Guselcumabe: 58,3%</p> <p>Adalimumabe: 62,9%</p> <p><b>Semana 0 a 28:</b></p> <p>Placebo → guselcumabe: 33,5%</p> |                             |

BSA: Body Surface Area; PGA: *Physician Global Assessment*; PASI: *psoriasis area and severity index*; ECR: ensaio clínico randomizado

Nota: \*Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1:1 para o braço guselcumabe 100 mg nas semanas 0, 4, 12 e 20; braço placebo nas semanas 0, 4, 12 e então seguido de período de tratamento com guselcumabe nas semanas 16 e 20; ou adalimumabe 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 1 e a cada 2 semanas até a semana 23.

€: O estudo compreendeu período de fase aberta de 16 semanas, seguido de 28 semanas de tratamento randomizado e mais 16 semanas de seguimento. Todos os pacientes receberam ustekinumabe (45 mg para pacientes ≤ 100 kg de peso corporal; 90 mg para pacientes > 100 kg de peso corporal) nas semanas 0 e 4. \*\*:871 receberam ustekinumabe na fase aberta. Na semana 16, 268 pacientes com IGA ≥ 2 foram randomizados para: guselcumabe 100 mg (n = 135) ou ustekinumabe (n = 133); 585 pacientes obtiveram PGA 0/1 e continuaram a receber ustekinumabe (grupo não randomizado).



### 5.3 Discussão das Evidências Clínicas

Para determinar o padrão de tratamento mais apropriado para a psoríase é necessário avaliar a eficácia e a segurança comparativa entre as terapias disponíveis. Apesar de haver poucos estudos *head-to-head* com terapias sistêmicas convencionais *versus* biológicos, diversos ECRs têm comparado a eficácia de diferentes tratamentos sistêmicos com placebo e as metanálises em rede permitem o melhor uso das informações diretas e indiretas disponíveis para determinar a eficácia relativa dos tratamentos. A OMS recentemente começou a usar metanálises em rede como evidência em diretrizes clínicas. A produção científica destes estudos tem aumentado rapidamente em todo o mundo e tem sido argumentado que esta metodologia deve representar um dos mais altos níveis de evidência para instruir a tomada de decisão clínica (203).

Desta forma, a revisão sistemática realizada neste dossiê teve como objetivo identificar as metanálises em rede que abordassem a eficácia e segurança do tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

O estudo de Gupta et al., 2014 (37), foi a primeira metanálise em rede de tratamentos para psoríase em placas crônica que incluiu metotrexato. Neste estudo foi observado que todos os biológicos avaliados (etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe e infliximabe) resultaram em maiores chances de alcançar o PASI 75 em comparação com metotrexato. (37) A metanálise em rede de Geng et al. 2018 (38), demonstrou resultados significativos para o tratamento com biológicos (ustequinumabe, infliximabe e adalimumabe) em comparação com metotrexato em termos de resposta PASI 90. Para ambos os estudos, infliximabe foi a opção mais eficaz em atingir a taxa de resposta PASI 75 em comparação com metotrexato, enquanto os resultados de PASI 90 indicaram o ustequinumabe como melhor opção (37,38). Como estas duas metanálises são mais antigas <sup>17</sup>, publicações mais recentes dos estudos em longo prazo não foram capturadas e os medicamentos lançados mais recentemente, como guselcumabe e ixequizumabe, não foram incluídos na análise.

De acordo com a metanálise em rede de LV et al., 2018 (40), o metotrexato não obteve resultados satisfatórios em termos de eficácia (PASI 75, PASI 90, DLQI e PGA) e segurança (infecção do trato respiratório superior e descontinuações devido a EAs) em comparação com os tratamentos biológicos (anti-IL12/23, anti-IL17 e anti-TNF- $\alpha$ ).

---

<sup>17</sup> As buscas eletrônicas dos estudos de Gupta et al., 2014 (37) e Geng et al. 2018 (38) foram realizadas em outubro de 2013 e fevereiro de 2015, respectivamente.

Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas entre os biológicos e metotrexato em relação a todos os EAs, infecção, nasofaringite e cefaleia (40). Os resultados do estudo de Jabbar-Lopez et Al. 2017 (36), foram consistentes com os dados de LV et al., 2018 (40), demonstrando que o tratamento biológico (ixequizumabe, secuquimumabe e ustequimumabe) apresentou chances significativamente maiores de alcançar os desfechos de PASI 90, PASI 75 e variação média no DLQI em comparação com metotrexato em 12 a 16 semanas. Além disso, secuquimumabe e ustequimumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à tolerabilidade em comparação com metotrexato. Na classificação relativa ao tratamento por SUCRA, ustequimumabe obteve o melhor desempenho em relação à tolerabilidade.

A metanálise em rede de Sbidian et al., 2017 (39), foi a de maior qualidade segundo o AMSTAR e a que incluiu mais estudos. Nela foi demonstrado que os tratamentos biológicos com anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, e anti-TNF alfa demonstraram eficácia significativamente superior em comparação com os agentes sistêmicos convencionais. Adicionalmente, as proporções de EAG entre os agentes convencionais e biológicos foram comparáveis.

Os dados de mundo real suportam os achados das metanálises em rede, apontando para um benefício clínico dos medicamentos biológicos. Em termos de segurança, os biológicos também apresentaram um perfil de tolerabilidade favorável, com alguns medicamentos, apresentando maiores taxas de sobrevida do que agentes não biológicos (192), com destaque para ustequimumabe, que apresentou a maior taxa de sobrevida dentre os medicamentos incluídos nas análises (192). De fato alguns medicamentos da classe anti-TNF devem ser monitorados em relação ao surgimento de infecções, entretanto, os dados de mundo real demonstram que, no geral as proporções de infecções graves são baixas e não há uma tendência de aumento ao longo do tempo (193). Além disso, medicamentos biológicos, como ustequimumabe e etanercepte, apresentam inclusive, menores taxas de infecções comparadas aos medicamentos sistêmicos convencionais; no caso do ustequimumabe, esta taxa apresenta uma queda ao longo do tempo (193).

## 6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

### 6.1 CONITEC

Em outubro de 2018, a CONITEC tornou pública a decisão de incorporação de medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase. Os medicamentos incorporados foram etanercepte<sup>18</sup>, adalimumabe, ustekinumabe e secukinumabe, sendo os dois primeiros na primeira etapa de após falha à terapia de primeira linha de tratamento da psoríase (etanercepte para população pediátrica) e os dois últimos na segunda etapa de tratamento pós-falha (49).

A decisão de incorporação foi unânime, pautada principalmente no prejuízo que a doença causa na qualidade de vida dos pacientes, com aumento de mortalidade, nos resultados clínicos dos medicamentos biológicos, considerando os desfechos primários PASI 75 e PASI 90, bem como no fato que uma parcela dos pacientes com doença mais grave não responderá aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS (49).

A decisão positiva de incorporação dos biológicos foi amplamente endossada por sociedades médicas, associação de pacientes e comunidade científica em geral, através de 1390 contribuições na consulta pública (49).

É importante salientar que, no período da submissão do dossiê, o medicamento guselcumabe, que já se provou mais eficaz do que o ustekinumabe (201), adalimumabe (21,179) e secukinumabe (180) por comparação direta, ainda não estava aprovado pela ANVISA (204) para o tratamento da psoríase, portanto, este não foi avaliado no dossiê da CONITEC (49).

### 6.2 NICE

O *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) recomenda as terapias biológicas para pacientes com psoríase grave, ou seja, aqueles escores PASI e DLQI  $\geq 10$ . A recomendação é condicionada a casos de falha ou contraindicação à PUVA e medicamentos sistêmicos convencionais, como metotrexato e ciclosporina (50–57).

Os medicamentos biológicos recomendados pelo NICE são: infliximabe (54), adalimumabe (53), etanercepte (50), ustekinumabe (52), secukinumabe (55), ixekizumabe (56), brodalumab (ainda não aprovado no Brasil) (51) e guselcumabe

---

<sup>18</sup> A incorporação do etanercepte foi recomendada na primeira etapa de tratamento da psoríase após falha de terapia de primeira linha apenas em pacientes pediátricos

(57). A agência não faz distinção quanto às linhas de tratamento entre as terapias biológicas (50–57).

### 6.3 CADTH

Os mesmos medicamentos recomendados pelo NICE também são recomendados pelo *Canadian Drug Expert Committee Recommendation* (CADTH) para o tratamento da psoríase: infliximabe (205), adalimumabe (206), etanercepte (207), guselcumabe (208), secuquinumabe (209), ustequinumabe (210), ixequizumabe (211) e brodalumab (212). Assim como no NICE as terapias biológicas são indicados após falha ou contraindicação à fototerapia e medicamentos sistêmicos convencionais, sem distinção entre eles quanto às linhas de tratamento (205–212).

### 6.4 PBAC

Assim como as agências americana e canadense, a agência de ATS australiana, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, também recomenda o uso de medicamentos biológicos para os pacientes com psoríase. A indicação é para pacientes com psoríase em placas grave, que tenham lesões no rosto, palma das mãos e solas dos pés, que não responderam a um tratamento sistêmico convencional prévio. Além dos medicamentos recomendados pelo NICE e CADTH (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, secuquinumabe, ustequinumabe, ixequizumabe e brodalumab<sup>19</sup>) (213), a PBAC também recomenda o tratamento com tildrakizumab<sup>15</sup> (214), para ser elegível a este tratamento, o paciente deve ser refratário ao tratamento com pelo menos três medicamentos biológicos subsidiados pelo PBAC.

<sup>19</sup> Ainda não aprovado para o tratamento da psoríase moderada a grave no Brasil

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psoríase é uma doença crônica, imunomediada, sistêmica, que vai muito além das lesões de pele. As evidências de que esta leva ao desenvolvimento de outras comorbidades, principalmente cardiovasculares, e de que provoca repercussões psicológicas graves na vida dos pacientes já estão bem consolidadas (6,7). Além disso, trata-se de uma condição que leva ao aumento da mortalidade (10). Desta forma, a psoríase é uma doença que demanda atenção e as agências de saúde devem concentrar esforços para diminuir o impacto desta na vida dos indivíduos afetados, como recomendado pela OMS (59).

Sabe-se que as terapias que estão disponíveis para o tratamento da psoríase na saúde suplementar estão desatualizadas, não atendendo as expectativas dos pacientes e profissionais de saúde. Atualmente, os medicamentos biológicos constam no rol da ANS para o tratamento de pacientes com artrite psoriática (41); esta comorbidade atinge 33% dos pacientes com psoríase (42), o que significa que esta parcela de pacientes está assistida (42). Entretanto, ainda existe uma parcela de pacientes graves, que não respondem ou são intolerantes aos medicamentos sistêmicos convencionais e que não possuem acesso a alternativas terapêuticas eficazes.

Um conjunto de evidências consistentes e com alta qualidade demonstram que os medicamentos biológicos elevaram o padrão de tratamento da doença a um novo patamar (36–40). Neste dossiê foram apresentadas revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados, que claramente apontam o maior benefício da terapia biológica em relação aos medicamentos sistêmicos convencionais. Este benefício fica ainda mais acentuado quando se tratam dos medicamentos biológicos mais novos, como os inibidores de IL17A, IL12/23 e IL23 (36–40). Além disso, os dados apresentados também demonstram que os medicamentos biológicos são capazes de sustentar essas respostas em avaliações de seguimentos em longo prazo de três e cinco anos (195,196).

Diferentemente das terapias sistêmicas convencionais, que apresentam uma série de danos em longo prazo, como toxicidade renal e hepática (22,108), os biológicos são medicamentos que apresentam um bom perfil de tolerabilidade, com segurança satisfatória em longo prazo (36,39,40). Esses dados foram demonstrados nos estudos clínicos apresentados e puderam ser confirmados em estudos observacionais, através de registros de pacientes com um grande número amostral e longo tempo de seguimento (184,185,187–193). Devido a esse conjunto de evidências robustas a favor

dos medicamentos biológicos, estes são recomendados por diversas diretrizes de tratamento internacionais (43–46), inclusive pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (18).

Outro ponto é que a psoríase, pela própria história natural da doença, gera um ônus econômico para o sistema de saúde e sociedade, como demonstrado em diversos estudos na literatura (11–13). Como as terapias convencionais possuem efetividade limitada (49), os pacientes continuam apresentando altas taxas de hospitalização e grande número de comorbidades, mesmo quando estão sendo tratados (12,146). Os medicamentos biológicos, apesar de possuírem maiores custos de aquisição, são clinicamente efetivos, conseguindo desonerar uma parcela dos recursos gastos com outros procedimentos (14,15).

Desta maneira, a incorporação dos medicamentos biológicos no sistema de saúde suplementar significa um benefício clínico de grande magnitude para o paciente, impactando em diferentes aspectos de sua vida, assim como uma alocação de recursos racional para o sistema de saúde. Estes benefícios foram considerados por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde (50–57), incluindo a CONITEC (49), que recomendaram o uso do biológico para pacientes com psoríase, considerando aspectos clínicos e econômicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. Macmillan Publishers Limited; 2016 Nov 24;2:16082. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>
2. Kim HJ, Lebwohl MG. Biologics and Psoriasis: The Beat Goes On. Dermatol Clin. United States; 2019 Jan;37(1):29–36.
3. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. Vol. 56, International journal of dermatology. England; 2017. p. e167–8.
4. Romiti R, Fabrício LHZ, Souza C da S, Galvão 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). J Dermatolog Treat [Internet]. Taylor & Francis; 2018;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2018.1466023>
5. Garcia-Diez A, Foraster CF, Sebastian FV, Tudela LL, Llach XB, Fernandez GS. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. Dermatology. Switzerland; 2008;216(2):137–51.
6. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities . Vol. 91, Anais Brasileiros de Dermatologia . scielo ; 2016. p. 8–14.
7. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):377–90.
8. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2006;4(1):35. Available from: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-35>
9. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1999;41(3):401–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096229970112X>
10. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in



- psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. United States; 2018 Dec;
11. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. Yu AP, Tang J, Xie J, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, et al. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. Curr Med Res Opin. England; 2009 Oct;25(10):2429–38.
  12. Augustin M, Vietri J, Tian H, Gilloteau I. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. England; 2017 Aug;31(8):1316–23.
  13. Ravasio R, Rostagno E, Zagni E, Colombo D, Dapavo P. The Cost of Psoriasis in Patients under Conventional Systemic Therapy or Biologic: The Results of a Retrospective Analysis Carried out in an Italian Center. J Clin Exp Dermatol Res. 2018;09(05).
  14. Svedbom A, Dalén 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 Derm Venereol. 2016;96(5):651–7.
  15. Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Andretta M, Rossini M, et al. Analysis of drug utilization and health care resource consumption in patients with psoriasis and psoriatic arthritis before and after treatment with biological therapies. Biol Targets Ther [Internet]. 2018;Volume 12:151–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30518996> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6237141> <https://www.dovepress.com/analysis-of-drug-utilization-and-health-care-resource-consumption-in-p-peer-reviewed-article-BTT>
  16. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2017;31(2):205–12.
  17. Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, Lynde C, Gulliver WP, Sibbald C, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. J Cutan Med Surg. 2018;120347541881423.
  18. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase. Rio de

Janeiro; 2012.

19. Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother*. England; 2007 Apr;8(5):617–32.
20. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, et al. Methotrexate versus Cyclosporine in Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(7):658–65.
21. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol*. United States; 2017 Mar;76(3):405–17.
22. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci* [Internet]. MDPI; 2017 Nov 16;18(11):2427. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144382>
23. van den Reek JMPA, van Luumig PPM, Otero ME, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, Ossenkoppele PM, et al. Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network. *Br J Dermatol*. England; 2014 May;170(5):1158–65.
24. van Cranenburgh OD, de Korte J, Sprangers MAG, de Rie MA, Smets EMA. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *Br J Dermatol*. England; 2013 Aug;169(2):398–405.
25. Ragnarson Tennvall G, Hjortsberg C, Bjarnason A, Gniadecki R, Heikkilä H, Jemec GBE, et al. Treatment patterns, treatment satisfaction, severity of disease problems, and quality of life in patients with psoriasis in three Nordic countries. *Acta Derm Venereol*. Sweden; 2013 Jul;93(4):442–5.
26. Christophers E, Segaert S, Milligan G, Molta CT, Boggs R. Clinical improvement and satisfaction with biologic therapy in patients with severe plaque psoriasis: results of a European cross-sectional observational study. *J Dermatolog Treat*. England; 2013 Jun;24(3):193–8.

27. Vide J, Magina S. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5):668–74.
28. Remicade. Bula de produto. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP 12.304. São Paulo; 2018.
29. HUMIRA. Bula de produto. Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini CRF-SP 24762. São Paulo; 2015.
30. Enbrel. Bula de produto. Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura CRF-SP 9258. São Paulo; 2016.
31. Stelara. Bula de produto. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP 12.304. 2018.
32. Cosentyx. Bula de produto. Farm. resp.: Flavia Regina Pegorer CRF-SP 18.150. São Paulo; 2018.
33. Taltz. Bula de produto. Farm. Resp.: Márcia A. Preda CRF-SP 19.189. São Paulo; 2017.
34. Tremfya. Bula de produto. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP 12.304. São Paulo; 2018.
35. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol.* John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2018 Sep;0(0).
36. Z.K. J-L, Z.Z.N. Y, V. W, L.S. E, M.F. MM, E. S, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. C.H. Smith, St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust & King's College, London, United Kingdom. E-mail: catherine.smith@kcl.ac.uk, United States: Elsevier B.V.; 2017 Aug;137(8):1646–54. Available from: <http://www.nature.com/jid/index.html>
37. Gupta AK, Daigle D, Lyons DCA. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg.* United States; 2014 Nov;18(6):371–8.
38. Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis. *Exp Ther*

- Med. Greece; 2018 Dec;16(6):5085–95.
39. Sbidian E, Chaimani A, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane*. 2017;(12):CD011535.
  40. Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, et al. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. United States; 2018;14:1744806918762205.
  41. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2018.
  42. 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. *J Rheumatol*. Canada; 2015 May;42(5):829–34.
  43. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. United States; 2011;15(4):210–9.
  44. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. England; 2009 Oct;23 Suppl 2:1–70.
  45. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. England; 2015 Dec;29(12):2277–94.
  46. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. United States; 2008 May;58(5):826–50.
  47. Committee CPGA. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2016/07/15. SAGE Publications; 2016 Sep;20(5):375–431. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421294>
  48. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint

- AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol [Internet]. Elsevier; 2019 Apr 1;80(4):1029–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>
49. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação - adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Distrito Federal; 2018.
  50. National Institute for Health and Care Excellence. Etanercepte for the treatment of adults with psoriasis. 2006.
  51. National Institute for Health and Care Excellence. Brodalimumab for the treatment of adults with psoriasis. 2018.
  52. National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for the treatment of adults with psoriasis. 2009.
  53. National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. 2008.
  54. National Institute for Health and Care Excellence. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. 2008.
  55. National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for the treatment of adults with psoriasis. 2015.
  56. National Institute for Health and Care Excellence. Ixekizumab for the treatment of adults with psoriasis. 2017.
  57. National Institute for Health and Care Excellence. Guselkumab for the treatment of adults with psoriasis. 2018.
  58. Flytström I. Different aspects of psoriasis etiology and treatment [Internet]. University of Gothenburg; 2012. Available from: [https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28949/4/gupea\\_2077\\_28949\\_4.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28949/4/gupea_2077_28949_4.pdf)
  59. World Health Organization. Global Report on Psoriasis [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204417>
  60. Population Pyramid. Population Pyramids of the World from 1950 to 2100 [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 19]. Available from: <https://www.populationpyramid.net/pt/mundo/2019/>

61. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* United States; 2013 Feb;133(2):377–85.
62. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. Vol. 65, *Journal of the American Academy of Dermatology.* United States; 2011. p. 870–3.
63. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2014 Mar;70(3):512–6.
64. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2009 Feb;60(2):218–24.
65. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* England; 2001 Jan;15(1):20–3.
66. Ferrandiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* Spain; 2014 Jun;105(5):504–9.
67. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg A-S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.* England; 2013 Jun;168(6):1303–10.
68. Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. *Am J Clin Dermatol.* New Zealand; 2018 Jun;19(3):405–23.
69. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2005 Jan;52(1):23–6.
70. Ishiy PS, Silva LR e, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil) . Vol. 89, *Anais Brasileiros de Dermatologia . scielo* ; 2014. p. 529–31.
71. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* England; 2017 Aug;44(8):863–72.

72. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. J Dermatol [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2018 Mar 1;45(3):264–72. Available from: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14139>
73. Teixeira FJM. Biológicos no tratamento da psoríase - presente e futuro. Universidade de Coimbra; 2018.
74. Ferreira JB dos SS. Atividade antipsoriática de extratos de *tropaeolum majus* (tropaeolaceae) padronizados em antocianinas sobre lesões psoriasiformes induzidas em camundongos com imiquimode. Universidade do Sul de Santa Catarina; 2018.
75. Vasili E, Buzazeri G, Hysa K, Cano E, Bezati B. Psoriasis and Diabetes. In: Khatami M, editor. Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases [Internet]. Croácia; 2012. p. 83–98. Available from: <http://www.intechopen.com/books>
76. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlstrom J. A population genetic study of psoriasis. Br J Dermatol. England; 1994 Jul;131(1):32–9.
77. Kimberling W, Dobson RL. The inheritance of psoriasis. J Invest Dermatol. United States; 1973 Jun;60(6):538–40.
78. Ruiz DG, Azevedo MNL de, Santos OL da R. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase? . Vol. 52, Revista Brasileira de Reumatologia . scielo ; 2012. p. 630–8.
79. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. Curr Dermatol Rep. United States; 2014 Mar;3(1):61–78.
80. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. Int J Dermatol. England; 2018 Oct;57(10):1165–72.
81. Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. Clin Exp Dermatol. England; 2001 Jun;26(4):338–42.
82. Loo CH, Chan YC, Lee KQ, Tharmalingam P, Tan WC. Clinical profile, morbidity and outcome of adult patients with psoriasis at a district hospital in Northern Malaysia. Med J Malaysia. Malaysia; 2015 Jun;70(3):177–81.
83. Blok S, Vissers WHPM, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PCM. Aggravation of



- psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? Eur J Dermatol. France; 2004;14(4):259–61.
84. Leovigildo ÉS, David RAR, Mendes AS. Stress level of people with psoriasis at a public hospital. An Bras Dermatol [Internet]. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2016;91(4):446–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579739>
  85. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis Risk Factors and Triggers. Clin Rev. 2018;102(105(S)):18–20.
  86. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int J Dermatol. 2010;49(12):1351–61.
  87. Lee EJ, Han K Do, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. Vol. 77, Journal of the American Academy of Dermatology. United States; 2017. p. 573–5.
  88. Adisen E, Uzun S, Erduran F, Gurer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. An Bras Dermatol. Brazil; 2018 Mar;93(2):205–11.
  89. Renton C. Late-onset psoriasis: diagnosis, assessment and management. Br J Community Nurs [Internet]. 2018 Feb 2;23(2):58–63. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/bjcn.2018.23.2.58>
  90. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis [Internet]. 2005 Mar 1;64(suppl 2):ii18 LP-ii23. Available from: [http://ard.bmj.com/content/64/suppl\\_2/ii18.abstract](http://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii18.abstract)
  91. Moscardi ER, Ester S, Ogava N. Psoriasis: etiology, diagnosis and treatment. Rev UNINGÁ Rev. 2017;29(Jan-Mar 2017):70–4.
  92. Sousa CC. A Psoríase. Universidade Fernando Pessoa; 2018.
  93. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. North Clin Istanbul [Internet]. Kare Publishing; 2016 Jun 14;3(1):79–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058392>
  94. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis [Internet]. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii65-ii73. Available from:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708941>

95. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E, Kemhus M. Satisfaction with current psoriasis treatment: misalignment between physician and patient perceptions. *Dermatol Online J.* United States; 2016 Jul;22(7).
96. DeCoster E, Alves de Medeiros A, Bostoen J, Stockman A, van Geel N, Lapeere H, et al. A multileveled approach in psoriasis assessment and follow-up: A proposal for a tailored guide for the dermatological practice. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2016 Jul 3;27(4):298–310. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2015.1117566>
97. Chalmers RJG. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol Clin.* United States; 2015 Jan;33(1):57–71.
98. Merola JF, Gottlieb AB. Practical Assessment of Psoriasis Clinical Severity in both Clinical Trials and Clinical Practice Settings: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. *J Rheumatol.* Canada; 2017 May;44(5):691–2.
99. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210(3):194–9.
100. Brasil, Ministerio da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas da psoríase. 2013.
101. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr.* Spain; 2015 Apr;106(3):155–7.
102. Manalo I, Gilbert K, Wu J. Time to Raise the Bar to Psoriasis Area Severity Index 90 and 100. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2015;14(10). Available from: <http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961615P1086X/1>
103. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* United States; 2007 Feb;143(2):239–42.
104. Bonifati C, Berardesca E. Clinical outcome measures of psoriasis. *Reumatismo.* 2011 Sep;59(1s):64–7.
105. 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 Rev Clin Immunol. England; 2018 Jan;14(1):1–19.
106. Finlay a Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol. 2005 May;152(5):861–7.
  107. Rodrigues A, Teixeira R. Desvendando a psoríase. Rev Bras Anal Clin. 2009;41:303–9.
  108. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. Brazil; 2015;90(1):9–20.
  109. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. England; 2001 Jun;26(4):314–20.
  110. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. Br J Dermatol. England; 2008 Aug;159 Suppl:2–9.
  111. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. England; 2012 May;26(5):644–50.
  112. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. Am J Hum Genet. United States; 2012 Apr;90(4):636–47.
  113. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol. United States; 2013 Apr;68(4):654–62.
  114. Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. Clin Dermatol. United States; 2015;33(3):305–15.
  115. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J Invest Dermatol. United States; 2012 Mar;132(3 Pt 1):556–62.
  116. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. J Eur Acad Dermatol Venereol. England; 2013 Oct;27(10):1293–8.

117. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* England; 2013 Mar;168(3):486–95.
118. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, Rodrigues A, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* Ireland; 2012 Sep;224(1):218–21.
119. Holzer M, Wolf P, Curcic S, Birner-Gruenberger R, Weger W, Inzinger M, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res.* United States; 2012 Aug;53(8):1618–24.
120. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* England; 2013 Mar;31(3):433.
121. Jindal S, Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus.* Cureus; 2018 Feb;10(2):e2195–e2195.
122. Koch M, Baurecht H, Ried JS, Rodriguez E, Schlesinger S, Volks N, et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: modest association but distinct genetic architectures. *J Invest Dermatol.* United States; 2015 May;135(5):1283–93.
123. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* United States; 2006 Oct;296(14):1735–41.
124. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol.* United States; 2015 Sep;135(9):2189–97.
125. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* United States; 2013 Oct;133(10):2340–6.
126. Hu SC-S, Lan C-CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci.* MDPI; 2017 Oct;18(10):2211.
127. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes

- mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA dermatology. United States; 2013 Jan;149(1):84–91.
128. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. Arch Dermatol. United States; 2012 Sep;148(9):995–1000.
  129. Armstrong AW, Guerin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Iltu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. J Am Acad Dermatol. United States; 2015 Jun;72(6):968–77.e2.
  130. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. BMJ Br Med J. 2013 Oct;347:f5961.
  131. 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. Br J Dermatol. England; 2010 Sep;163(3):586–92.
  132. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. JAMA dermatology. United States; 2016 Mar;152(3):282–90.
  133. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. J Invest Dermatol. United States; 2006 Oct;126(10):2194–201.
  134. Dowlatsahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. United States; 2014 Jun;134(6):1542–51.
  135. Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong AW. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. United States; 2017 Sep;77(3):425–440.e2.
  136. 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. J Dermatolog Treat. England; 2016;27(1):19–26.

137. Guerreiro TN, Maria L, Nogueira V. Alterações no cotidiano de pessoas acometidas por psoríase. Rev enferm UERJ. 2018;26:1–6.
138. Owczarek K, Jaworski M. Quality of life and severity of skin changes in the dynamics of psoriasis. Postep dermatologii i Alergol. Poland; 2016 Apr;33(2):102–8.
139. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. Clin Exp Dermatol. England; 2016 Jul;41(5):514–21.
140. Bohm D, Stock Gissendanner S, Bangemann K, Snitjer I, Werfel T, Weyergraf A, et al. Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. J Eur Acad Dermatol Venereol. England; 2013 Feb;27(2):220–6.
141. Augustin M, Radtke MA. Quality of life in psoriasis patients. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. England; 2014 Aug;14(4):559–68.
142. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. J Am Acad Dermatol. United States; 2015 Jun;72(6):978–83.
143. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Heart Assoc. England; 2013 Apr;2(2):e000062.
144. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. England; 2013 Aug;27 Suppl 3:12–29.
145. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado M. Coste de la psoriasis y artritis psoriásica en cinco países de Europa: una revisión sistemática. Actas Dermosifiliogr. AEDV; 2016;107(7):577–90.
146. Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. J Eur Acad Dermatology Venereol. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2011 Feb;25(2):157–63.
147. Feldman SR, Tian H, Gilloteau I, Mollon P, Shu M. Economic burden of

- comorbidities in psoriasis patients in the United States: Results from a retrospective U.S. database. BMC Health Serv Res. BMC Health Services Research; 2017;17(1):1–8.
148. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JL. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. J Am Acad Dermatol [Internet]. Elsevier Inc; 2016;75(2):287–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.005>
  149. Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, et al. Cost of moderate to severe plaque psoriasis in Germany: a multicenter cost-of-illness study. Dermatology. Switzerland; 2006;212(2):137–44.
  150. Brasil. IBGE. Taxa de desocupação das pessoas de 14 anos ou mais, dez-jan-fev 2019 [Internet]. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua. 2019 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9171-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios-continua-mensal.html?=&t=destaques>
  151. Steinke SIB, Peitsch WK, Ludwig A, Goebeler M. Cost-of-illness in psoriasis: comparing inpatient and outpatient therapy. PLoS One. United States; 2013;8(10):e78152.
  152. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase. Relatório de Recomendação [Internet]. 2019. Available from: <http://conitec.gov.br/>
  153. Manalo I, Gilbert K, Wu J. Time to Raise the Bar to Psoriasis Area Severity Index 90 and 100. J Drugs Dermatol. 2015;14(10).
  154. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo and active comparator. Present AAD 2016. 2016;Abstract #.
  155. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology. 2008;216(3):260–70.
  156. Feldman SR, Zhao Y, Gilloteau I, Graham CN, Miles L, McBride D, et al. Higher

- Psoriasis Skin Clearance Is Associated with Lower Annual Indirect Costs in the United States: A Post Hoc Analysis from the CLEAR Study. *J Manag care Spec Pharm. United States*; 2018 Jul;24(7):617–22.
157. Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford). England*; 2009 May;48(5):569–72.
  158. Newman M, Auerbach R, Feiner H, Holzman RS, Shupack J, Migdal P, et al. The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment. Improvement in liver abnormalities after cessation of treatment. *Arch Dermatol. United States*; 1989 Sep;125(9):1218–24.
  159. Ashton RE, Millward-Sadler GH, White JE. Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference to liver fibrosis. *J Invest Dermatol. United States*; 1982 Oct;79(4):229–32.
  160. Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol. England*; 2000 Sep;14(5):382–8.
  161. van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Termorshuizen F, van de Kerkhof PC. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. Evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. *Acta Derm Venereol. Sweden*; 1995 Sep;75(5):393–6.
  162. Vercauteren SB, Bosmans J-L, Elseviers MM, Verpooten GA, De Broe ME. A meta-analysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. *Kidney Int [Internet]. Elsevier*; 1998 Aug 1;54(2):536–45. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00017.x>
  163. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol. France*; 2010;20(1):62–7.
  164. Bhosle MJ, Feldman SR, Camacho FT, Timothy Whitmire J, Nahata MC, Balkrishnan R. Medication adherence and health care costs associated with



- biologics in Medicaid-enrolled patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* England; 2006;17(5):294–301.
165. Dommasch ED, Lee M, Gagne J. Drug utilization patterns and adherence in psoriasis patients on systemic medications. *J Invest Dermatol* [Internet]. Elsevier; 2017 May 1;137(5):S63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.02.385>
  166. Schaarschmidt M-L. Patient Preferences for Psoriasis Treatments. *Arch Dermatol* [Internet]. 2011;147(11):1285. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2011.309>
  167. Schaarschmidt ML, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):572–8.
  168. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* (London, England). England; 2005 Oct;366(9494):1367–74.
  169. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2007 Jan;56(1):31.e1-15.
  170. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2008 Jan;58(1):106–15.
  171. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* England; 2008 Mar;158(3):558–66.
  172. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* United States; 2003 Nov;349(21):2014–22.
  173. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, et al. A



- global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* England; 2005 Jun;152(6):1304–12.
174. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665–74.
  175. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet (London, England).* England; 2008 May;371(9625):1675–84.
  176. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* United States; 2010 Jan;362(2):118–28.
  177. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* United States; 2014 Jul;371(4):326–38.
  178. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol.* England; 2018 Mar;178(3):674–81.
  179. 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, p. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2017 Mar;76(3):418–31.
  180. Langley RG, Blauvelt A, Armstrong A, Li S, Hsu MC, Flavin S, et al. Guselkumab demonstrates superior long-term responses to secukinumab at week 48 in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from the ECLIPSE trial. *ISDS 2018 Congr Alert.* 2018;LB4.
  181. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al.

- Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10.
182. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
  183. 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. J Comp Eff Res. England; 2018 Nov;7(11):1037–51.
  184. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2018;178(2):509–19.
  185. 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.
  186. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). Br J Dermatol. 2014;171(1):137–47.
  187. Menter A, Papp K, Gooderham M, Pariser D, Augustin M, Kerdel F, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatology Venereol. 2016;30(7):1148–58.
  188. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):851–861e4.
  189. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J drugs dermatology.

2015;14(7):706–14.

190. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology*. 2015;151(9):961–9.
191. Loftus E, Augustin M, Bissonnette R, Krueger G, Calabro S, Langholff W, et al. P626 Prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset : results from the PSOLAR Registry P627 What is the need for , and acceptability of , routine , integrated psychological care. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(Suppl.1):S418.
192. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(11):1942–50.
193. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017;137(2):313–21.
194. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1371–83.
195. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. England; 2013 Dec;27(12):1535–45.
196. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol*. England; 2012 Apr;166(4):861–72.
197. Papp K a, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al.

- Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1675–84.
198. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405–17.
  199. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, et al. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol*. United States; 2018 Aug;17(8):826–32.
  200. 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, p. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418–31.
  201. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. England; 2018 Jan;178(1):114–23.
  202. M.C.E. G, K.A. P, M. S, B. R, S L, Y.-K S, et al. Maintenance of Response With Guselkumab for up to 3 Years' Treatment in the Phase 3 VOYAGE 1 Trial of Patients With Plaque Psoriasis. *Fall Clin Dermatology Conf*. 2018;
  203. Faltinsen EG, Storebo OJ, Jakobsen JC, Boesen K, Lange T, Gluud C. Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ evidence-based Med*. England; 2018 Apr;23(2):56–9.
  204. Brasil. ANVISA: consulta a produtos. 2018.
  205. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation INFLIXIMAB (Remicade — Janssen Inc.): Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2008.

206. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG Expert Committee Final Recommendation ADALIMUMAB (Humira — Abbvie Inc.): Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2008.
207. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION ETANERCEPT ( Enbrel — Wyeth Inc .) Indication : Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2008.
208. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION GUSELKUMAB ( Tremfya — Janssen Inc .) Indication : Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Ottawa (ON); 2018.
209. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Inc .) Indication : Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2015.
210. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION USTEKINUMAB (Stelara — Janssen Inc .) Indication : Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2009.
211. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION IXEKIZUMAB ( Taltz — Eli Lilly Canada Inc .) Indication : Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2016.
212. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION BRODALIMUMAB (Siliq — Valeant Canada Inc .) Indication : Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2018.
213. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guselkumab - Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting [Internet]. 2018. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/guselkumab-psd-march-2018.pdf>
214. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Tildrakizumab - Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting [Internet]. 2018. Available from:

<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/tildrakizumab-psd-july-2018.pdf>

215. Lin P-T, Wang S-H, Chi C-C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep. England*; 2018 Oct;8(1):16068.
216. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol. England*; 2018 Oct;
217. 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. *Int Immunopharmacol. Netherlands*; 2018 Sep;62:46–58.
218. 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. *J Am Acad Dermatol. United States*; 2018 Jul;79(1):135–144.e7.
219. No DJ, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat. England*; 2018 Aug;29(5):467–74.
220. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D. 2017*;17(1):29–51.
221. Gomez-Garcia F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Velez Garcia-Nieto A, Ruano J, et al. 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. *Br J Dermatol [Internet]. J. Ruano, Department of Dermatology, Hospital Universitario Reina Sofia, Menendez Pidal Ave, Cordoba 14004, Spain. E-mail: juanruanoriz@mac.com, England: Blackwell Publishing Ltd (E-mail: customerservices@oxonblackwellpublishing.com)*; 2017 Mar;176(3):594–603. Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/journals/BJD>

222. Checchio T, Ahadieh S, Gupta P, Mandema J, Puig L, Wolk R, et al. Quantitative Evaluations of Time-Course and Treatment Effects of Systemic Agents for Psoriasis: A Model-Based Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* United States; 2017 Dec;102(6):1006–16.
223. Yiu ZZN, Exton LS, Jabbar-Lopez Z, Mohd Mustapa MF, Samarasekera EJ, Burden AD, et al. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. The Authors; 2016;136(8):1584–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.035>
224. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JMPA, van Lümig 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 Derm Venereol.* 2016;96(4):453–8.
225. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, Feldhamer I, Addis A, Carretero G, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol.* United States; 2017 Feb;76(2):299–308.e16.
226. A. J, S. R, Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *Br J Dermatol* [Internet]. A. Nast, Division of Evidence Based Medicine, Department of Dermatology Charite, Universitätsmedizin Berlin, Chariteplatz 1, Berlin 10117, Germany. E-mail: alexander.nast@charite.de, England: Blackwell Publishing Ltd (E-mail: customerservices@oxonblackwellpublishing.com); 2015 Oct;173(4):910–21. Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/journals/BJD>
227. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(10):2641–8.
228. Messori A, Trippoli S, Fadda V, Maratea D, Marinai C, A. M, et al. Subcutaneous Biological Treatments for Moderate to Severe Psoriasis: Interpreting Safety Data by Network Meta-Analysis. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. A. Messori, HTA Unit, ESTAV Centro, Area Vasta Centro Toscana, Regional Health System,



- Via Guimaraes 9-11, Prato 59100, Italy. E-mail: andrea.messori.it@gmail.com, Switzerland: Springer International Publishing; 2015 Mar;2(1):23–7. Available from: <http://www.springer.com/adis/journal/40801>
229. 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. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):504–12.
  230. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):274–303.
  231. Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: A meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
  232. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol.* United States; 2013 Aug;133(8):1963–70.
  233. Correr CJ, Rotta I, Teles T de 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. *Cad Saude Publica [Internet].* Brazil, Brazil; 2013 Nov;29(Supplement 1):S17–31. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=603740661>
  234. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(11):1331–44.
  235. N. B, S. S, H. S, S. F, M.K. W, Bansback N, et al. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: Systematic review and meta-analysis. *Dermatology [Internet].* A. Anis, School of Population and Public Health, Faculty of Medicine UBC, James Mather Building, 5804 Fairview



Avenue, Vancouver, BC V6T 1Z3, Canada. E-mail: [aslam.anis@ubc.ca](mailto:aslam.anis@ubc.ca),  
Switzerland: S. Karger AG (Allschwilerstrasse 10, P.O. Box, Basel CH-4009,  
Switzerland); 2009;219(3):209–18. Available from:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=50603361>

236. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W, J. S, et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* [Internet]. J. Schmitt, Department of Dermatology, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, D-01307 Dresden, Germany. E-mail: [jochen.schmitt@uniklinikum-dresden.de](mailto:jochen.schmitt@uniklinikum-dresden.de), England: Blackwell Publishing Ltd (9600 Garsington Road, Oxford OX4 2XG, United Kingdom); 2008 Sep;159(3):513–26. Available from:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=352187516>

## ANEXO 1

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 32.

**Tabela 32. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.**

| Primeiro autor                     | Motivo da exclusão   |
|------------------------------------|--|
| 1. <b>Cameron 2018</b> (183)       | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 2. <b>Lin 2018</b> (215)           | Comparador e desfecho não estão de acordo com a pergunta PICO                  |
| 3. <b>Sawyer 2018</b> (216)        | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 4. <b>Cui 2018</b> (217)           | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 5. <b>Loos 2018</b> (218)          | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 6. <b>No 2018</b> (219)            | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 7. <b>De Carvalho 2017</b> (220)   | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 8. <b>Gómez-García 2017</b> (221)  | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                              |
| 9. <b>Checchio 2017</b> (222)      | Desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão              |
| 10. <b>Yiu 2016</b> (223)          | Comparador e população não estão de acordo com a pergunta PICO                 |
| 11. <b>Zweegers 2016</b> (224)     | Desenho do estudo e população não estão de acordo com os critérios de inclusão |
| 12. <b>Garcia-Doval 2016</b> (225) | Desenho do estudo e população não estão de acordo com os critérios de inclusão |
| 13. <b>Jacobs 2015</b> (226)       | Desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão              |

| Primeiro autor                     | Motivo da exclusão  |
|------------------------------------|---|
| <b>14. Nast 2015</b> (227)         | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                 |
| <b>15. Messori 2015</b> (228)      | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                 |
| <b>16. Signorovitch 2015</b> (229) | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                 |
| <b>17. Schmitt 2014</b> (230)      | Desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| <b>18. Chi 2014</b> (231)          | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                 |
| <b>19. Nast 2013</b> (232)         | Desfecho não está de acordo com a PICO                            |
| <b>20. Correr 2013</b> (233)       | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                 |
| <b>21. Lucka 2012</b> (234)        | Comparador não está de acordo com a pergunta PICO                 |
| <b>22. Bansback 2009</b> (235)     | Desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| <b>23. Schmitt 2008</b> (236)      | Desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| <b>24. Leon 2007</b> (19)          | Desenho do estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |

PICO: População, Intervenção, Comparador e *Outcomes* (desfechos)

## ANEXO 2

**Tabela 33. Estudos clínicos randomizados incluídos nas metanálises em rede apresentadas**

| Revisões sistemáticas / ECR        | Geng<br>2018 | Lv<br>2018 | Sbidian<br>2017 | Jabbar-<br>Lopez<br>2017 | Gupta<br>2014 |
|------------------------------------|--------------|------------|-----------------|--------------------------|---------------|
| Antoni 2005 (INF)                  | X            |            |                 |                          |               |
| Akcali 2014 (ACI/CSA)              |              |            | X               |                          |               |
| Asahina 2010 (ADA)                 | X            | X          | X               | X                        | X             |
| Asawanonda 2006 (MTX)              |              |            | X               |                          |               |
| Bagel 2012 (ETA)                   | X            |            | X               |                          |               |
| Barker RESTORE 1 2011 (INF)        | X            | X          | X               | X                        |               |
| Bachelez 2015 (ETA)                |              |            | X               | X                        |               |
| Bissonnette 2013 (ADA)             |              |            | X               |                          |               |
| Blauvelt FEATURE 2015 (SEC)        |              | X          | X               | X                        |               |
| Blauvelt VOYAGE 1 2016 (GUSEL/ADA) |              |            | X               |                          |               |
| Cai 2016 (ADA)                     |              |            | X               | X                        |               |
| Caproni 2009 (ETA)                 |              |            | X               |                          |               |
| Cassano 2006 (ETA)                 | X            |            |                 |                          |               |
| Cassano 2010 (ETA)                 | X            |            |                 |                          |               |
| Chaudhari 2001 (INF)               |              | X          | X               |                          |               |
| Chladek 2005 (MTX)                 |              |            | X               |                          |               |
| De Vries PIECE 2016 (INF/ETA)      |              |            | X               | X                        |               |
| Dogra 2012 (MTX)                   |              |            | X               |                          |               |
| Dogra 2013 (ACI)                   |              |            | X               |                          |               |
| Dubertret 1989 (CSA)               |              | X          | X               |                          |               |
| Ellis 1991 (CSA)                   |              |            | X               |                          |               |
| Engst 1994 (CSA)                   |              |            | X               |                          |               |
| Feldman 2005 (INF)                 |              |            |                 | X                        |               |
| Feldman 2008 (INF)                 |              |            |                 | X                        |               |
| Flytstrom 2008 (MTX/CSA)           | X            |            | X               |                          |               |
| Gisondi 2008 (ETA/ACI)             |              |            | X               |                          |               |
| Goldfarb 1988 (ACI)                |              |            | X               |                          |               |
| Gordon 2006 (ADA)                  | X            |            | X               | X                        |               |
| Gordon UNCOVER 1 2016 (IXE)        |              |            | X               | X                        |               |
| Gordon X-PLORE 2015 (GUS/ADA)      |              |            | X               | X                        |               |
| Gottlieb 2003 (ETA)                | X            | X          | X               | X                        |               |

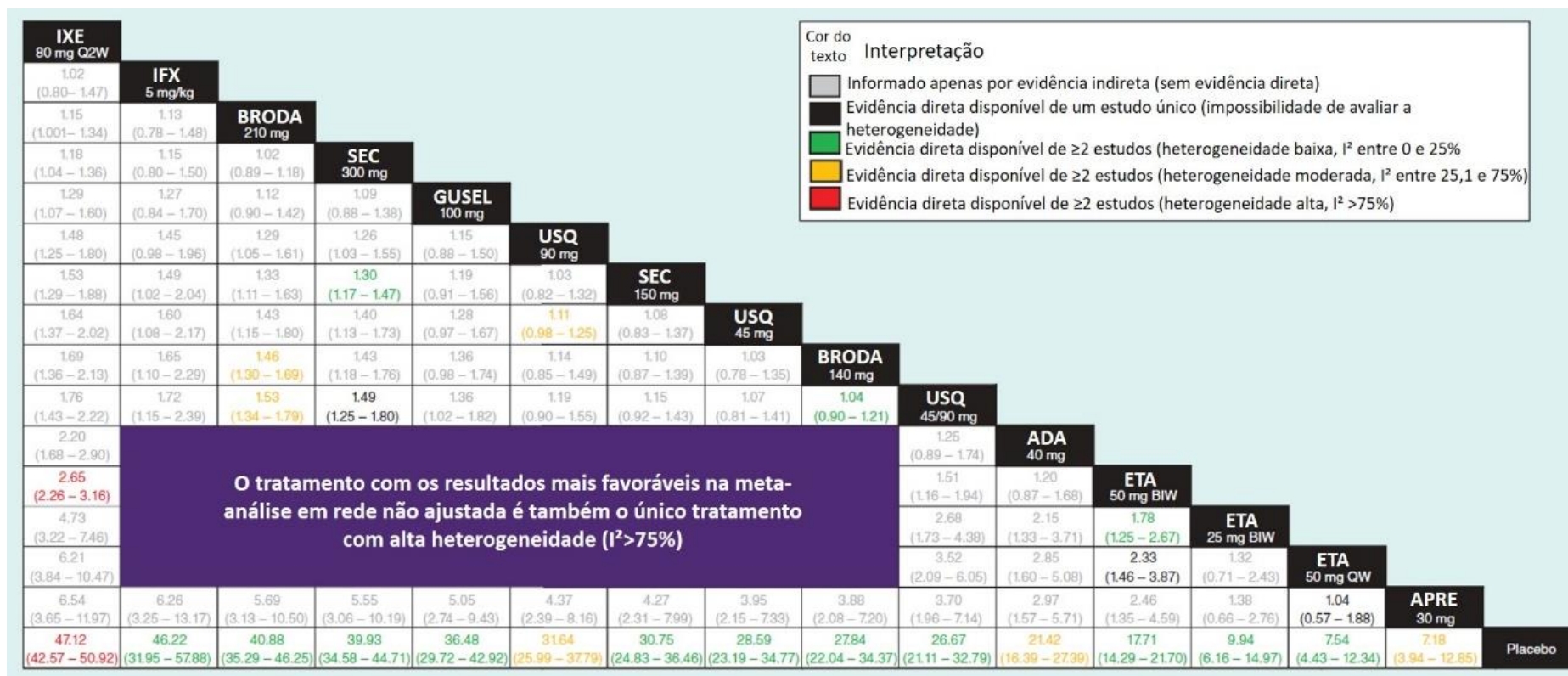
| Revisões sistemáticas / ECR        | Geng<br>2018 | Lv<br>2018 | Sbidian<br>2017 | Jabbar-<br>Lopez<br>2017 | Gupta<br>2014 |
|------------------------------------|--------------|------------|-----------------|--------------------------|---------------|
| Gottlieb 2004 (INF)                |              | X          | X               | X                        | X             |
| Gottlieb 2011 (ETA)                |              | X          | X               | X                        | X             |
| Gottlieb 2012 (MTX)                |              |            | X               |                          |               |
| Gottlieb 2016 (SEC)                |              |            |                 | X                        |               |
| Griffiths ACCEPT 2010 (UST/ETA)    | X            |            | X               | X                        | X             |
| Griffiths UNCOVER 2 2015 (IXE/ETA) |              |            | X               | X                        |               |
| Griffiths UNCOVER 3 2015 (IXE/ETA) | X            |            | X               |                          |               |
| Gurel 2015 (ACI)                   |              |            | X               |                          |               |
| Heydendael 2003 (MTX/CSA)          | X            |            | X               |                          |               |
| Ho 2010 (MTX)                      | X            |            |                 |                          |               |
| Hunter 1963 (MTX)                  |              |            | X               |                          |               |
| Igarashi 2012 (UST)                | X            |            | X               | X                        | X             |
| Krueger 2007 (UST)                 |              |            | X               | X                        |               |
| Laburte 1994 (CSA)                 | X            |            | X               |                          |               |
| Landells 2015 (UST)                |              |            |                 |                          |               |
| Langley ERASURE 2014 (SEC)         |              |            | X               | X                        |               |
| Langley FIXTURE 2014 (SEC/ETA)     |              |            | X               |                          |               |
| Lebwohl 2015 (UST)                 |              |            | X               | X                        |               |
| Leonardi 2003 (ETA)                | X            | X          | X               | X                        | X             |
| Leonardi 2012 (IXE)                |              |            | X               | X                        |               |
| Leonardi PHOENIX 1 2008 (UST)      | X            |            | X               |                          | X             |
| Lowe 1991 (ACI)                    |              |            | X               |                          |               |
| Mahajan 2010 (MTX)                 |              |            | X               |                          |               |
| McInnes 2013 (INF)                 | X            |            |                 |                          |               |
| Mease 200 (ETA)                    |              | X          |                 |                          |               |
| Meffert 1997 (CSA)                 |              |            | X               |                          |               |
| Menter EXPRESS II 2007 (INF)       | X            |            | X               | X                        | X             |
| Menter REVEAL 2008 (ADA)           | X            | X          | X               | X                        | X             |
| Mrowietz SCULPTURE 2015 (SEC)      |              |            | X               |                          |               |
| Ohtsuki 2014 (SEC)                 |              | X          |                 |                          |               |
| Osen 1989 (ACI)                    |              |            | X               |                          |               |
| Ortonne 2013 (ETA)                 |              | X          | X               |                          |               |
| Paller 2008 (ETA)                  |              |            |                 | X                        |               |
| Paller 2008 (ETA)                  |              |            |                 | X                        |               |
| Papp 2005 (ETA)                    | X            | X          | X               |                          | X             |

| Revisões sistemáticas / ECR   | Geng<br>2018 | Lv<br>2018 | Sbidian<br>2017 | Jabbar-<br>Lopez<br>2017 | Gupta<br>2014 |
|-------------------------------|--------------|------------|-----------------|--------------------------|---------------|
| Papp 2013 (SEC)               |              |            | X               |                          |               |
| Papp PHOENIX 2 2008 (UST)     | X            | X          | X               | X                        | X             |
| Paul JUNCTURE 2015 (SEC)      |              | X          | X               | X                        |               |
| Piskin 2003 (MTX/CSA)         |              |            | X               |                          |               |
| Reich 2015 (SEC)              |              | X          | X               |                          |               |
| Reich EXPRESS 2005 (INF)      | X            |            | X               | X                        | X             |
| Reich 2006 (INF)              |              |            |                 | X                        |               |
| Reich VOYAGE 2 2017 (GUS/ADA) |              |            | X               |                          |               |
| Revicki 2008 (ADA)            | X            | X          |                 | X                        |               |
| Rich 2013 (SEC)               |              |            | X               | X                        |               |
| Ruzicka 1990 (ACI)            |              |            | X               |                          |               |
| Sandhu 2003 (MTX/CSA)         |              |            | X               |                          |               |
| Saurat 1988 (ACI)             |              |            | X               |                          |               |
| Saurat CHAMPION 2008 (ADA)    |              | X          | X               | X                        | X             |
| Shikier 2007 (ADA)            |              |            |                 | X                        |               |
| Sommerburg 1993 (ACI)         |              |            | X               |                          |               |
| Sterry PRESTA 2010 (ETA)      | X            |            | X               |                          |               |
| Strober 2011 (ETA)            | X            |            | X               | X                        | X             |
| Strohal PRISTINEI 2013 (ETA)  |              |            | X               |                          |               |
| Tanew 1991 (ACI)              |              |            | X               |                          |               |
| Thaci CLEAR 2015 (SEC/UST)    |              |            | X               | X                        |               |
| Torii 2010 (INF)              | X            | X          | X               |                          |               |
| Tsai PEARL 2011 (UST)         |              |            | X               | X                        | X             |
| Tyring 2006 (ETA)             | X            | X          | X               | X                        | X             |
| Van de Kerkhof 2008 (ETA)     | X            |            | X               | X                        | X             |
| Warren METOP 2017 (MTX)       |              |            | X               |                          |               |
| Yang 2012 (INF)               | X            |            | X               | X                        | X             |
| Zhu LOTUS 2013 (UST)          |              |            | X               | X                        | X             |

ADA: adalimumabe; CSA: ciclosporina; GUS: guselcumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe; INF: infliximabe; ETA: etanercepte; PBO: placebo; IXE: ixequizumabe; MTX: metotrexato

## ANEXO 3

**Figura 37. Classificação das razões de risco não ajustadas para PASI 90.**



ADA: adalimumabe; APRE: apremilaste; BRODA: brodalumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; IXE: ixekizumabe; GUSEL: guselcumabe; SEC: secuquinumabe; TOFA: tofacitinibe; USQ: ustequinumabe, QW: a cada duas semanas; QW: uma vez por semana. PASI: Psoriasis Area Severity Index

Nota: os resultados da metanálise em rede de efeitos aleatórios não ajustada são apresentados. Os tratamentos estão ordenados do canto superior esquerdo para o canto inferior direito em ordem decrescente do valor SUCRA. O texto dentro de cada célula apresentando uma comparação pareada foi colorido para refletir o grau de heterogeneidade presente em uma metanálise pareada

tradicional dos estudos subjacentes (detalhes na legenda). Todas as comparações em que o intervalo de confiança de 95% para a razão de risco exclui a hipótese nula de 1 são mostrados em fonte em **negrito e sublinhado**.

Fonte: Cameron et al., 2018 (183)



## ANEXO 4

**Formulário AMSTAR de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.**

**1. Um desenho foi definido a priori?**

**A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?**

**Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?**

**Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca.**

**A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta

☐ Não aplicável

---

**4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?**

Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?**

A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?**

De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?**

**“A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?**

**Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?**

**Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?**

**Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).**

- ☐ Sim
  - ☐ Não
  - ☐ Sem resposta
  - ☐ Não aplicável
- 

**11. Foram declarados os conflitos de interesses?**

**As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.**

- ☐ Sim
  - ☐ Não
  - ☐ Sem resposta
  - ☐ Não aplicável
-