



PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE

TRATAMENTO COM IMUNOBIOLÓGICOS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

ARNONE M, CARVALHO AVE, BAER-FILHO R, BERNARDO WM.

ELABORAÇÃO: 1 DE JULHO DE 2018.

** ESTA DIRETRIZ SUBSTITUI A VERSÃO ANTERIOR DESENVOLVIDA EM 05 DE MAIO DE 2016.*

A PSORÍASE É UMA DOENÇA DA PELE RELATIVAMENTE COMUM, CRÔNICA E NÃO CONTAGIOSA. OS AGENTES IMUNOBIOLÓGICOS SÃO PROTEÍNAS RECOMBINANTES, QUE PODEM SER ANTICORPOS MONOCLONAIS, PROTEÍNAS DE FUSÃO OU CITOCINAS HUMANAS RECOMBINANTES. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É DISSEMINAR AS PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES QUANTO AO TRATAMENTO COM DROGAS IMUNOBIOLÓGICAS PARA PSORÍASE EM PLACA, MODERADA A GRAVE, SUA EFICÁCIA E SEGURANÇA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO, ONDE O P CORRESPONDE A PACIENTES COM PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE, I DE INTERVENÇÃO ETANERCEPTE, INFliximabe, ADALIMUMabe, USTEQUINUMabe, GUSELCUMabe, IXEQUIZUMabe, , SECUQUINUMabe E O DE DESFECHO EFICÁCIA E SEGURANÇA. FOI FEITA BUSCA NA BASE DADOS MEDLINE-PUBMED PARA RESPONDER ÀS DÚVIDAS CLÍNICAS. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Os agentes imunobiológicos são proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. Sua ação a de bloquear, neutralizar ou antagonizar alvos específicos do processo inflamatório.

RESULTADOS

EM QUAIS CONDIÇÕES ESTÁ INDICADO O TRATAMENTO COM IMUNOBIOLOGICOS?

As indicações para o uso de imunobiológicos em pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com escore PASI acima de 10 a 12 ou comprometimento da área de superfície corporal acima de 10% são:

- Pacientes com falha de resposta ao tratamento, ou contraindicações, ou intolerância a pelo menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizados em dose adequada e tempo suficiente¹⁻³⁶(A).
- É considerada falha de tratamento a melhora inferior a 50% do PASI pré-tratamento ou a melhora inferior a 75% relativa ao PASI pré-tratamento associada a um impacto significativo da doença sobre a qualidade de vida medido por DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ≥ 10 .

Alguns grupos de pacientes com psoríase em placa, moderada a grave, não foram estudados para o tratamento com imunobiológicos¹⁻³⁶(A).

- Pacientes com infecções associadas ou uso de antibióticos na última semana antes do início do estudo;
- Pacientes com outras afecções de pele associadas, além de psoríase gotada, eritrodérmica ou pustulosa;
 - Pacientes com disfunção hematológica, renal e/ou hepática;
 - Pacientes com história de câncer de qualquer etiologia nos últimos 5 anos;
 - Tratamento com PUVA nas últimas 4 semanas, ou corticoides tópicos, análogos de vitamina A ou D, ditranol ou fototerapia com UVB nas últimas 2 semanas; ou uso de qualquer imunobiológico ou anticorpo anti-TNF em qualquer momento antes do início do estudo;
- Gestantes ou pacientes com intenções de gravidez.

RECOMENDAÇÕES:

As indicações para o uso de drogas imunobiológicas em pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, com escore PASI acima de 10 ou comprometimento da área de superfície corporal acima de 10% são: a não resposta ao tratamento sistêmico ou fototerapia, contraindicações, ou intolerância a pelo menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizados em dose adequada e tempo suficiente.

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO ETANERCEPTO NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Envolvendo 121 pacientes acima de 18 anos de idade, com psoríase moderada a grave, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal ou mais de 30% do couro cabeludo; estudo alocou 59 pacientes em uso de etanercepte, subcutâneo, 50mg duas vezes na semana por uma semana, seguido de 50mg uma vez na semana até completar 12 semanas e comparou com 62 pacientes em uso de placebo, subcutâneo, duas vezes na semana por uma semana, seguido de uma vez na semana até completar 12 semanas. A proporção de pacientes que obtiveram respostas com PASI 50/75/90 ao término de 12 semanas de seguimento foram significativamente maiores no grupo da intervenção, em uso do etanercepte, (78% obtiveram a resposta PASI 50, NNT=2, , $p<0,001$; 54% obtiveram a resposta PASI 75, NNT=2, $p<0,001$; 23% obtiveram a resposta PASI 90, NNT=5, , $p<0,001$). Na avaliação de 24 semanas, a proporção de pacientes que atingiram PASI 50/75/90 foram semelhantes nos grupos da intervenção e comparação. Apresentaram efeitos adversos nas primeiras 12 semanas de seguimento, 54,2% dos pacientes em uso do etanercepte e 54,8% dos pacientes em uso de placebo, sem descrição de mortes ou efeitos graves. Os mais comumente descritos foram infecção no sítio da aplicação, artralgia e cefaleia¹(A).

Outro estudo selecionou 350 pacientes com diagnóstico clínico de psoríase em placa por mais de 6 meses, estáveis nos últimos 2 meses, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal, com avaliação global realizada pelos médicos (PGA) no mínimo moderada (≥ 3) e PASI ≥ 12 . Foram divididos em três diferentes grupos, sendo grupo A 139 pacientes tratados com briaquinumabe 200mg, subcutâneo, nas semanas 0 e 4, seguidos de 100mg na semana 8; grupo B 139 pacientes tratados com etanercepte 50mg, subcutâneo, duas vezes na semana, com 3 a 4 dias de intervalo, por 12 semanas e 72 pacientes do grupo C em uso de placebo³(A).

Dos pacientes tratados com briaquinumabe, 72,7% atingiram PGA 0/1 na semana 12 de avaliação, comparado com 29,5% dos pacientes tratados com etanercepte e 4,2% dos pacientes em uso de placebo ($p < 0,001$ nas duas comparações). Dos pacientes tratados com briaquinumabe, 80,6% atingiram resposta de PASI 75 na semana 12, comparado com 39,6% dos pacientes em uso do etanercepte e 6,9% dos pacientes em uso do placebo ($p < 0,001$ nas duas comparações). Eventos adversos sérios foram reportados em 2 pacientes (1,4%) dos pacientes do grupo A, um paciente do grupo B (0,7%) e dois pacientes (2,8%) do grupo C³(A).

Pacientes ($n=142$) portadores de psoríase em placa moderada a grave, envolvendo mais de 10% da superfície corporal, com escore PASI de no mínimo 10, estáveis, com falha de resposta ou contraindicações ou intolerância a pelo menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizados em dose adequada e tempo suficiente, foram randomizados sendo 96 pacientes em uso de etanercepte 50mg uma vez por semana e 46 pacientes em uso de placebo uma vez por semana. Assim, 36 pacientes (37,5%) do grupo do etanercepte e 1 paciente (2,2%) do grupo do placebo apresentaram resposta PASI 75 ao término de 12 semanas ($p < 0,0001$) e resposta PASI 90 em 13 pacientes do grupo da intervenção (13,5%) e 1 (2,2%) no grupo da comparação ($p < 0,05$). A porcentagem média da melhora do PASI em relação ao início do tratamento foi de 55,4% para o grupo da intervenção e de 9,4% de piora para o grupo da comparação ($p < 0,0001$). A diferença de clareamento das lesões pelo PGA foi de 34,2% para o grupo que realizou etanercepte (38,5% vs. 4,3%, $p < 0,0001$). E a diferença média para a melhora da qualidade de vida pelo escore DLQI foi de 49,2% para o grupo do etanercepte ($p < 0,0001$). Os efeitos adversos relatados com diferença significativa entre os grupos, com maior número no grupo da intervenção, foram enxaqueca ($p=0,04$) e síndrome influenza-like ($p=0,03$). Os demais sinais e sintomas não apresentaram diferença estatisticamente significativa⁴(A).

Autores avaliaram 583 pacientes que foram alocados para 2 grupos de intervenção: 196 pacientes para o uso de etanercepte 50mg por semana e 194 pacientes para o uso de etanercepte 50 mg duas vezes na semana e 193 pacientes em uso de placebo. Houve diferença estatisticamente significativa para o uso do etanercepte em comparação com o placebo, tanto com o uso de uma vez na semana (46%, $p < 0,0001$, NNT= 3) como para duas vezes na semana (51%, $p < 0,0001$, NNT=2) para a intervenção, quanto a avaliação da qualidade de vida pelo DLQI, ao término de 12 semanas⁵(A).

Outro estudo alocou pacientes para o uso de etanercepte 25mg por semana (n=160), 50mg por semana (n=162) ou 50mg duas vezes por semana (n=164) e comparou com uso de placebo (n=166). Houve melhora significativa quanto à qualidade de vida, baseado na redução mínima de 5 pontos no escore DLQI, nos pacientes que fizeram uso do etanercepte em todas as diferentes doses em relação ao placebo, melhora em 22% para etanercepte 25mg uma vez na semana, em 26% com 50mg uma vez na semana, em 35% com 50mg duas vezes na semana ($p < 0,0001$ em todos os grupos, com NNT= 5, NNT=4 e NNT=3 respectivamente). Para o escore de 5 a 14 pontos no DLQI houve melhora significativa tanto para o uso do etanercepte 50mg uma ou duas vezes na semana ($p < 0,05$)⁶(A).

Dentre os 611 pacientes selecionados para o estudo, 194 receberam etanercepte 50mg duas vezes na semana e outro grupo de 196, etanercepte 25mg duas vezes na semana; sendo comparados com 193 pacientes em uso de placebo. Houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de etanercepte em relação ao placebo quanto a redução para PASI 75, sendo de 43% para etanercepte 50mg duas vezes na semana e de 29% para etanercepte 25mg duas vezes na semana ($p < 0,0001$, NNT=3 e NNT=4, respectivamente). Também houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) para PASI 50 (68% para 50mg, NNT= 2 e 55% para 25mg, NNT=2) e PASI 90 (20% para 50mg, NNT=2 e 10% para 25mg, NNT=10); e para a avaliação global do médico quanto ao clareamento das lesões (53% para

50mg, NNT=2 e 35% para 25mg, NNT=3, $p<0,0001$). Os eventos adversos relatados nas primeiras 12 semanas de avaliação foram reação no local da injeção, infecção respiratória, cefaleia, síndrome influenza-like, e todos sem diferença entre os grupos da intervenção e comparação⁷(A).

Outros 112 pacientes, com características similares, foram incluídos em estudo, sendo que os tratamentos com PUVA ou tratamento sistêmico não devem ter sido realizados nas últimas quatro semanas antes do início do estudo; a fototerapia com UVB, o uso de corticoides tópicos, análogos das vitaminas A e D ou antralina não devem ter sido realizados nas últimas duas semanas. Na avaliação para PASI 75 houve melhora significativa quanto ao uso do etanercepte em 28% (IC95% 16% a 40%, $p<0,001$, NNT=4). A porcentagem de pacientes que relataram eventos adversos foi semelhante nos grupos da intervenção e da comparação, sendo a mais frequente a reação no local na injeção⁸(A).

Em outro estudo envolvendo 652 pacientes com psoríase, 160 receberam baixa dose de etanercepte (25mg uma vez na semana), 162 receberam dose intermediária de etanercepte (25mg duas vezes na semana) e 164 pacientes em alta dose de etanercepte (50mg duas vezes na semana), sendo comparados com 166 pacientes em uso de placebo. Na avaliação do final da 12ª semana houve melhora significativa do tratamento quanto a avaliação para todas as doses do etanercepte para PASI 50 (27%, 44% e 60% respectivamente, $p<0,001$), e para PASI 75 (10%, 30% e 45% respectivamente, $p<0,001$); para PASI 90 houve melhora significativa para as doses intermediária e alta dose do etanercepte (11% e 21% respectivamente, $p<0,001$). Também houve melhora significativa no clareamento total ou quase total das lesões ao término de 12 semanas com todas as diferentes doses de etanercepte (18%, 29% e 44%, $p<0,001$). Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram reação no local da injeção, cefaleia e infecção respiratória, sem diferença entre os grupos⁹(A).

RECOMENDAÇÕES:

O tratamento com etanercepte para psoríase em placa, moderada a grave, durante o período de 12 semanas, após a não resposta de outro tratamento sistêmico para psoríase ou fototerapia, foi eficaz pela avaliação da resposta PASI 75 e seguro com eventos adversos leves a moderados, principalmente de reações no local das injeções, para as doses de 25mg uma vez por semana, 25mg duas vezes na semana ou 50 mg duas vezes na semana, tendo as melhores respostas com doses mais altas de etanercepte, podendo variar de 10-28%, 26-39,6% e 35-54%, respectivamente. (tabela 1 – Anexo I)

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO INFliximabe NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Com 835 pacientes portadores de psoríase em placa, moderada a grave, que são candidatos à realização de fototerapia ou terapia sistêmica, com PASI de no mínimo 12 ou envolvimento de ao menos 10% da superfície corporal, sem história de infecção grave, doença linfoproliferativas, ou tuberculose em atividade; estudo randomizou 627 pacientes em uso de infliximabe 3mg/kg ou 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. A comparação foi feita com 208 pacientes em uso de placebo. Na 10ª semana, os pacientes em uso do infliximabe 3 e 5mg/kg apresentaram significativa melhora quanto aos escores de DLQI em relação ao uso do placebo (8,9 e 9,9 respectivamente, $p < 0,001$)¹¹(A).

Um grupo com 301 pacientes em uso de infliximabe intravenoso 5mg/kg, nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas até a semana 46 e outro grupo de comparação com 77 pacientes em uso de placebo nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22, foram submetidos ao estudo e então realizado cross over para o uso de infliximabe. Houve uma melhora significativa do PASI na 10ª semana de avaliação nos pacientes em uso do infliximabe, 79,6% obtiveram a resposta PASI 75 (NNT=2, $p < 0,001$) e 55,8% obtiveram a resposta PASI 90 (NNT=2, $p < 0,001$). Quanto ao escore DLQI também houve significativa melhora para o uso de infliximabe de 9,9, $p < 0,001$)¹³(A).

Pacientes (n= 249) maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa nos últimos 6 meses, com tratamento prévio com PUVA ou outro tratamento sistêmico para psoríase, foram randomizados, sendo 99 pacientes em uso de infliximabe intravenoso, 3mg/kg e 99 pacientes em uso de infliximabe 5mg/kg, tratados nas semanas 0, 2 e 6. A comparação foi composta por 51 pacientes em uso de placebo. O tratamento de indução com infliximabe houve melhora significativa do PASI, avaliado pela obtenção da resposta PASI 50 (62,2% para o uso de 3mg/kg e de 75,4% para o uso de 5mg/kg, NNT= 2 para os dois grupos, $p < 0,001$), obtenção da resposta PASI 75 (65,8% para o uso de 3mg/kg e de 82% para o uso de 5mg/kg, NNT= 2 para os dois grupos, $p < 0,001$) e resposta PASI 90 (45,5% para o

uso de 3mg/kg e de 55,6% para o uso de 5mg/kg, NNT=3 e NNT=2 respectivamente, $p<0,001$). Também houve clareamento significativo pela avaliação global do médico tanto para o grupo que realizou 3mg/kg (61,9%, NNT=2, $p<0,001$) quanto para o grupo que realizou 5mg/kg (80,1%, NNT=2, $p<0,001$). Quanto à segurança do uso do infliximabe, mais de 70% dos pacientes dos grupos da intervenção e mais de 60% dos pacientes do grupo da comparação apresentaram eventos adversos, sendo a maioria leves a moderado, e o de maior frequência foram as reações infusionais¹⁴(A).

Um estudo envolveu 33 pacientes de 21 a 69 anos de idade, com psoríase em placa moderada a grave, com envolvimento de mais de 5% da superfície corporal. A intervenção feita com 11 pacientes em uso de infliximabe 5mg/kg, 11 pacientes em uso de infliximabe 10mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6 e a comparação feita com 11 pacientes em uso de placebo. Houve melhora significativa, avaliado pela obtenção da resposta PASI 75 com o uso do infliximabe na semana 10 (63,6% para o uso de 5mg/kg e 54,5% para o uso de 10mg/kg, ambos com NNT=2, $p<0,05$). A média de porcentagem de melhora do PASI foi significativa ($p<0,0003$) para o uso do infliximabe, nas duas diferentes doses, a partir da segunda semana de tratamento. Os eventos adversos relatados foram todos leves a moderados¹⁶(A).

RECOMENDAÇÕES:

O tratamento de indução com infliximabe na psoríase em placa, moderada a grave, durante o período de 10 semanas, foi eficaz pela avaliação da resposta PASI75 (65,8-79,6%) e melhora na qualidade de vida pelo score DLQI (8,9 a 9,9%), além de ser seguro, com relato de poucos eventos adversos leves a moderados, principalmente de reações infusionais, para as doses de 3mg/kg, 5mg/kg ou 10mg/kg, nas semanas 0,2 e 6. (tabela 2 – Anexo I)

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO ADALIMUMABE NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

No período A, de um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas, os pacientes foram randomizados 4:1 para receber adalimumabe 40 mg a cada duas semanas (seguidas de uma dose única de 80 mg) ou placebo a cada duas semanas. Nas 12 semanas subsequentes, período B, ensaio aberto, todos os pacientes receberam 40 mg de adalimumabe quinzenalmente a partir da semana 13, seguida por uma dose única cegada na semana 12 de adalimumabe 80 mg ou placebo (para pacientes que receberam placebo ou adalimumabe no período A, respectivamente). No Período A, a eficácia foi analisada para todos os pacientes randomizados e de segurança para todos os pacientes que receberam ≥ 1 dose do medicamento do estudo. Para os 425 pacientes deste estudo (87 placebo; 338 adalimumabe), uma porcentagem mais alta com o uso de adalimumabe alcançou redução 75% do valor basal no escore PASI (resposta PASI 75) na semana 12: placebo 11,5% (10/87); adalimumabe 77,8% (263/338; NNT=2, P <0,001). A obtenção da resposta PGA 0 ou 1, (clareamento total ou quase total), foi alcançada na semana 12 por 14,9% de placebo (13/87) e 80,5% de adalimumabe (272/338; NNT=2, P <0,001). Para os doentes que receberam adalimumabe em qualquer altura durante o estudo, os acontecimentos adversos emergentes do tratamento (EAs) foram reportados por 63,4%; a mais comum foi infecção do trato respiratório superior (16,1%). EAs graves foram relatados por 3,5% da população que recebeu adalimumabe e EAs infecciosos graves em 1,2%, que incluem infecção pulmonar, pneumonia e tuberculose - 2 (0,5%) pacientes cada. Houve 1 morte (insuficiência cardíaca crônica) ¹⁷(A).

Autores envolveram pacientes maiores de 18 anos de idade, portadores de psoríase moderada a grave, com 10% ou mais de comprometimento da superfície corporal e escore PASI acima de 10. Todos os pacientes apresentavam psoríase em placa por no mínimo 1 ano e estabilidade das lesões por no mínimo 2 meses. O período sem outros tratamentos foi de 2 semanas para tratamento tópico e fototerapia, e 12 semanas para tratamento biológico. Os pacientes foram

randomizados para 3 grupos: 108 pacientes para adalimumabe (ADA), subcutâneo, 80mg na semana 0, seguido de adalimumabe 40mg a cada 2 semanas, da semana 1 a 15, e 110 pacientes para metotrexate (MTX) oral 7,5 a 25mg por semana por 16 semanas. A comparação foi composta por 53 pacientes para o uso de placebo. Após 16 semanas de seguimento, 79,6% dos pacientes tratados com adalimumabe alcançaram resposta PASI 75, em comparação com 35,5% para o grupo de pacientes tratados com metotrexate e 18,9% para o grupo tratado com placebo, ou seja melhora em 60,7% para o ADA (NNT=2, $p<0,001$) e de 16,6% para MTX (NNT=6, $p<0,05$). Houve melhora estatisticamente significativa na melhora completa das lesões (PASI 100) nos pacientes tratados com ADA (16,7%) em relação aos pacientes tratados com metotrexato (7,3%) ou em pacientes tratados com placebo (1,9%). Quanto aos eventos adversos, 73,8% dos pacientes do grupo do ADA, 81,8% do grupo do MTX, e 79,2% do grupo do placebo apresentaram pelo menos um efeito adverso. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para quadros infecciosos, eventos adversos moderados a graves e eventos adversos relacionados às drogas. Os eventos adversos que levaram à interrupção do estudo foram maiores no grupo do metotrexate, principalmente devido eventos relacionados à disfunção hepática. Não houve relatos de tuberculose ou mortes durante o estudo¹⁸⁻²⁰(A).

Pacientes com características similares, porem com escore de PASI acima de 12 (N=1212), receberam fototerapia com UVB ou tratamento tópico há mais de 2 semanas e há mais de 4 semanas para o tratamento anterior com PUVA ou tratamento sistêmico não biológico, 6 semanas para o uso de efalizumabe e 12 semanas para qualquer outro tratamento biológico. A intervenção feita com 814 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0, seguido de adalimumabe 40mg a cada 2 semanas, da semana 1 a 15. A comparação com 398 pacientes em uso de placebo da semana 0 a semana 15. Houve melhora significativa, avaliado pela obtenção da resposta PASI 75, com diferença de 64% para o uso do adalimumabe ($p<0,001$, NNT=2). Também houve diferença significativa para as respostas PASI 90 e PASI 100

na 16ª semana de 43% (NNT=3) e 19% (NNT=6) respectivamente ($p < 0,001$ para as duas comparações). Quanto à qualidade de vida, também houve melhora significativa para o escore DLQI para o grupo da intervenção a partir da quarta semana de tratamento. Os eventos adversos foram significativamente maiores nos pacientes em uso do ADA, principalmente as infecções do trato respiratório superior ($p = 0,01$)²¹⁻²³(A).

Recrutados de 42 locais do Japão, 169 pacientes acima de 20 anos de idade portadores de psoríase em placa, moderada a grave, diagnosticados há mais de 6 meses, estáveis por mais de 2 meses. O comprometimento de superfície corpórea foi maior que 10% ou o PASI acima de 12 para todos os pacientes. O grupo 1 com 38 pacientes em uso de adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas; grupo 2 com 43 pacientes em uso de adalimumabe 80mg a cada 2 semanas na semana 0, seguido de adalimumabe 40mg a cada 2 semanas a partir da semana 2, grupo 3 com 42 pacientes em uso de adalimumabe 80mg a cada 2 semanas. O grupo 4 foi o controle com 46 pacientes em uso de placebo. Houve diferença significativa para o uso do ADA em todas as diferentes doses para resposta PASI 75 (57,9% para o grupo 1, 62,8% para o grupo 2 e 81% para o grupo 3, e 4,3% para o grupo placebo, NNT=2 para todos os grupos), além de melhora significativa para o clareamento avaliado pelo PGA. Reações no local da injeção e alterações hepáticas foram os eventos adversos mais relatados no grupo da intervenção²⁴(A).

Autores alocaram 808 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0 seguido de 40mg da semana 1 à semana 15 e 397 pacientes em uso de placebo. Na semana 16 os pacientes que receberam adalimumabe apresentaram melhora e aumento significativo do escore PCS (resumo dos componentes físicos), sem melhora em relação ao escore MCS (resumo dos componentes mentais)²⁵(A).

Autores dividiram 148 pacientes, sendo: grupo 1 com 46 pacientes em uso de adalimumabe 80mg na semana 0, seguido de 40mg por semana a partir da semana 1, grupo 2 com 50 pacientes em uso de adalimumabe 80mg nas semanas 0 e 1, seguido de 40mg por semana a partir da semana 2; havendo ainda 52 pacientes receberam placebo a partir da semana 0. Na semana 12, houve uma diferença significativa de 49% para o grupo 1 em relação ao placebo (NNT=2, $p<0,001$) e de 76% para o grupo 2 (NNT=2, $p<0,001$) quanto a melhora avaliada pela obtenção da resposta PASI 75. Os eventos adversos foram todos moderados a graves e tiveram frequência semelhante em todos os grupos²⁶(A).

RECOMENDAÇÕES:

O tratamento com adalimumabe na psoríase em placa, moderada a grave, durante o período de 12 a 16 semanas, foi eficaz pela avaliação da resposta PASI 75 e melhora na qualidade de vida pelo escore DLQI (49-81%), nos seguintes esquemas terapêuticos: 40 mg a cada 2 semanas (PASI75 57,9-79,6%, PASI90 43%, PASI100 16,7-19% e PGA 80,5%); 80 mg na semana 0 seguido de 40 mg a cada 2 semanas (PASI75 62,8%) ; e 80 mg a cada 2 semanas (PASI75 81%), além de ser seguro, com relato de poucos eventos adversos leves a moderados (tabela 3 – Anexo I).

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO USTEQUINUMABE NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança de ustequinumabe 45 mg e 90 mg em 5 anos de seguimento. O estudo incluiu quatro períodos distintos: (i) controle com placebo (semanas 0-12); (ii) placebo-crossover e tratamento ativo (semanas 12-28); (iii) ajuste aleatório do intervalo de dose (semanas 28-52) e (iv) extensão a longo prazo (semanas 52-264), durante o qual os ajustes de dose e / ou intervalo de dose foram realizados pelo investigador. A randomização de linha de base foi estratificada por sítio de pesquisa, peso (≤ 90 kg ou > 90 kg) e se o paciente não teve uma resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a menos que ou mais do que três terapias sistêmicas convencionais. A segunda randomização, na semana 28, foi estratificada por local de pesquisa e peso basal (≤ 90 kg ou > 90 kg). Na população geral, 70% (849 de 1212) dos pacientes tratados com ustequinumabe completaram o tratamento até a semana 244, com melhores respostas às doses de 45 e 90 mg. Melhora no Índice de Gravidade (resposta PASI 75) de 76,5% e 78,6% e no PASI 90, 50% e 55,5%, respectivamente. Até a semana 264, as taxas de segurança não aumentaram e as taxas de eventos foram geralmente comparáveis entre os grupos de dose e entre pacientes com e sem ajustes de dose. O tratamento com ustequinumabe por até 5 anos foi seguro e efetivo. A resposta melhorada foi geralmente demonstrada após os ajustes de dosagem²⁷(A).

Estudos envolveram 766 pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa há mais de 6 meses, candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica, com PASI inicial maior que 12 ou comprometimento de mais de 10% da superfície corporal. O grupo 1 com 255 pacientes em uso de ustequinumabe (UST) 45mg nas semanas 0, 4 e 12, grupo 2 com 256 pacientes em uso de UST 90mg nas semanas 0, 4 e 12 e o grupo 3 com 255 pacientes em uso de placebo nas semanas 0 e 4, e que a partir da semana 12 foram randomizados para receber 45 ou 90mg de UST (estudo crossover). Houve melhora significativa do uso do UST em relação ao placebo quanto a resposta do acima de

PASI 75 e quanto ao PGA escores 0 ou 1 na 12^a semana de avaliação. Quanto ao escore DLQI houve um aumento significativo de pacientes que atingiram escore de 0 ou 1 em comparação com placebo (47,2% para o uso de 45mg, NNT=2 e 46,4% para o uso de 90mg de UST, NNT=2, $p<0,001$) na 12^a semana, além de melhora clínica significativa (aumento de no mínimo cinco pontos) no escore físico SF-36 (7,5% para 45mg NNT=14, 18,1% para 90mg NNT=6, $p<0,001$) e no escore mental SF-36 (10,7% para 45mg, NNT=10, 16,5% para 90mg, NNT= 6, $p<0,001$)²⁸⁻³¹(A).

Outros estudos (N=1230) também randomizaram paciente em: grupo 1 com 409 pacientes em uso de UST 45mg nas semanas 0, 4 e 12, grupo 2 com 411 pacientes em uso de UST 90mg nas semanas 0, 4 e 12 e grupo 3 com 410 pacientes em uso de placebo nas semanas 0 e 4, e que a partir da semana 12 foram randomizados para receber 45 ou 90mg de UST (estudo crossover). Na avaliação do PASI, houve melhora significativa avaliada pela obtenção das respostas PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 para o uso de UST 45mg (73%, NNT=2; 63%, NNT=2; 41,6%, NNT=3 e 18,1%, NNT=6, respectivamente) e para o uso de UST 90mg (78,7%, NNT=2; 72%, NNT=2; 50,2%, NNT=2; 18,2%, NNT=6). Também houve melhora significativa do uso do UST em relação ao placebo quanto à escala analógica visual de produtividade na semana 12 de avaliação (melhora de 72,6% para o uso de 45mg e de 71,4% para o uso de 90 mg do UST, $p<0,001$). Quanto ao escore DLQI também houve melhora significativa do uso do UST em relação ao placebo (-9,13 vs. -0,53, respectivamente, $p<0,001$), com diferença de 48,9% para o uso de UST 45mg (NNT=2, $p<0,001$) e de 54,6% (NNT=2, $p<0,001$)³²⁻³⁵(A).

Dentre 158 pacientes maiores de 20 anos de idade, portadores de psoríase em placa, moderada a grave, diagnosticados nos últimos 6 meses, com no mínimo 10% de comprometimento da superfície corporal ou PASI de 12 ou mais, além de serem elegíveis para realização de fototerapia ou terapia sistêmica, foram randomizados em 3 grupos. Grupo 1 com 64 pacientes em uso de UST 45mg, grupo 2 com 62 pacientes em uso de UST 90mg por semana e grupo 3 com 32 pacientes em uso de placebo nas semanas 0 e 4, seguido de crossover na semana 12. Houve melhora significativa avaliada pela obtenção das respostas PASI 50, PASI 75, PASI 90 para os pacientes que fizeram uso do UST tanto para o uso de 45mg (69,9%, NNT=2; 52,9%, NNT=2; 29,6%, NNT=4, respectivamente, $p < 0,001$) como para o uso de 90mg (71%, NNT=2, 61,2%, NNT=2, 40,3%, NNT=3, respectivamente, $p < 0,0001$). Os pacientes tratados com 45mg e 90mg de UST também apresentaram melhora significativa na média dos escores de DLQI (7,7 e 7,1, respectivamente, $p < 0,001$), com melhora de 58,1% para 45mg (NNT=2, $p < 0,0001$) e de 54,1%, para 90mg (NNT=2, $p < 0,0006$)^{36,37}(A).

Em um estudo, 61 pacientes receberam UST 45mg por semana, sendo comparados com 60 pacientes em uso de placebo. Na semana 12, a proporção de pacientes que atingiram resposta PASI 75 foi de 62,2% a mais no grupo que realizou UST 45mg por semana (NNT=2, $p < 0,001$); pelo PGA (porcentagem de pacientes que atingiram PGA 0 ou 1), houve uma diferença de 62,2% para os pacientes em uso de UST (NNT=2, $p < 0,001$); e a mediana da melhora na qualidade de vida pelo escore DLQI foi de -11 ($p < 0,001$) também em benefício do uso do UST³⁸(A).

Estudo randomizado, não-duplo cego, em que foram comparadas doses de 45mg e 90mg de ustequinumabe com etanercepte com desfecho primário medido por melhora PASI 75 na semana 12 observou respostas de 67,5%, 75,8% e 56,8% respectivamente ($P = 0,01$ na comparação entre ustequinumab 45mg / etanercepte e $P < 0,001$ na comparação de dose de 90mg com etanercepte. No desfecho PGA 0/1, os resultados foram 65,1%, 70,6% e 49,0% respectivamente ($P < 0,001$ para ambas comparações)³⁹(A).

RECOMENDAÇÕES:

Os estudos realizados na avaliação da eficácia e segurança do ustequinumabe para psoríase em placa, moderada a grave, mostram melhora avaliada pela resposta PASI75 (52,9-76,5% para 45mg e 61,2-78,6% para 90mg) e na qualidade de vida pelo escore DLQI (46,4-58,1%), além de eventos adversos leves a moderados, em análise de um período de 12 semanas. Ustequinumabe, nas doses de 45 e 90mg foi superior ao etanercepte quando avaliados PASI 75 e PGA 0/1 em 12 semanas de acompanhamento. Após este período, embora os estudos tenham realizado crossover, o tratamento com ustequinumabe por até cinco anos foi seguro e efetivo após ajuste de dose. (tabela 4 – Anexo I)

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO GUSELCUMABE NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O estudo incluiu um período controlado com placebo (semanas 0-16), um com placebo cruzado e período de tratamento ativo (semanas 16-52) e uma fase de extensão de longo prazo. Os doentes elegíveis foram randomizados (1: 1: 1) para guselcumabe 50 mg, 100 mg ou placebo, com injeções, via subcutânea, nas semanas 0, 4 e a cada 8 semanas depois disso. Os doentes que receberam placebo foram cruzados para receber (1:1) guselcumabe 50 mg ou 100 mg nas semanas 16 e 20 e cada 8 semanas. Na semana 16, uma proporção significativamente maior ($P < 0,001$) de pacientes recebendo guselcumabe 50 mg (NNT=2) e 100 mg (NNT=2) versus placebo atingiram IGA 0/1 (92,3% e 88,9% vs 7,8%) e PASI90 (70,8% e 69,8% vs 0%). Pacientes nos grupos de 50 mg e 100 mg de guselcumabe e no grupo placebo obtiveram melhora avaliada pela resposta PASI75 (89,2% e 84,1% vs 6,3%, $P < 0,001$) na semana 16; a melhora foi mantida até a semana 52. Incidências de eventos adversos emergentes do tratamento foram comparáveis entre os grupos até a semana 16; o mais comumente relatado foi nasofaringite⁴⁰(A).

Os pacientes (N= 992) foram randomizados (guselcumabe: n = 248; placebo: n = 496; adalimumabe: n = 248) para 100 mg guselcumabe nas semanas 0, 4, 12 e 20; placebo nas semanas 0, 4, 12 seguido de guselcumabe 100 mg nas semanas 16, 20; ou adalimumabe 80 mg na semana 0, 40 mg a cada 2 semanas, a partir da semana 1, até a semana 24. Guselcumabe foi superior ao adalimumabe na semana 16 e 24 (P <0,001). Das semanas 28 a 48, observou-se uma melhor persistência da resposta nos grupos de manutenção com guselcumabe versus grupos de abstinência (P <0,001). Dos não-respondedores de adalimumabe que mudaram para o guselcumabe, 66,1% atingiram o PASI 90 na semana 48. O Guselcumabe melhorou os resultados relatados pelo paciente. Eventos adversos foram comparáveis entre os grupos⁴¹(A).

Em um estudo os pacientes foram randomizados para 100 mg de guselcumabe (semanas 0 e 4, depois a cada 8 semanas; n = 329); placebo → guselcumabe (semanas 0, 4 e 12, depois guselcumabe nas semanas 16 e 20, depois a cada 8 semanas; n = 174); ou adalimumabe (80 mg semana 0, 40 mg semana 1, depois 40 mg a cada 2 semanas até a semana 47; n = 334). O Guselcumabe foi superior (P <0,001) ao placebo na semana 16 avaliado pela resposta IGA 0/1, 85,1% vs 6,9% (NNT=2) e 73,3% vs 2,9% avaliado pela resposta PASI 90 (NNT=2). O Guselcumabe também foi superior ao adalimumabe no IGA 0/1 (NNT=6, P <0,001) e PASI 90 (NNT=5, P <0,001) na 16ª semana 85,1% vs 65,9% e 73,3% vs 49,7%); na semana 24, 84,2% vs 61,7% (NNT=5, P <0,001) e 80,2% vs 53,0% (NNT=4, P <0,001)) e na semana 48, 80,5% vs 55,4% (NNT=4, P <0,001) e 76,3% vs 47,9% (NNT=4, P <0,001). Além disso, o guselcumabe melhorou significativamente os resultados relatados pelos pacientes até a semana 48. As taxas de eventos adversos foram comparáveis entre os tratamentos⁴²(A).

RECOMENDAÇÕES:

Os estudos realizados na avaliação da eficácia e segurança do guselcumabe para psoríase em placa moderada a grave mostram melhora avaliada pela resposta PASI90 (50mg de 70,8% e 100mg de 69,8-73,3%) e IGA (0/1). Ocorrência de eventos adversos leves a moderados, em análise por um período de 36 semanas (tabela 5 – Anexo I). Guselcumabe (100mg) foi superior ao adalimumabe (80 e 40mg) na resposta IGA e PASI 90.

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO IXEQUIZUMABE NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Pacientes randomizados 2: 2: 2: 1 (n=1346, UNCOVER-3), grupos que receberam injeções subcutâneas de 80 mg de ixequizumabe a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas após uma dose inicial de 160 mg de ixequizumabe, 50 mg de etanercepte duas vezes por semana ou placebo, respectivamente, durante um período de dosagem de indução de 12 semanas (semanas 0 a 12). Na semana 12, os pacientes entraram no período de seguimento a longo prazo (LTE), durante o qual receberam ixequizumabe 80 mg cada 4 semanas. Após a semana 60, os pacientes podiam aumentar sua dose de 80 mg a cada 4 semanas para 80 mg a cada 2 semanas de ixequizumabe até o fim de estudo a critério do investigador. As altas taxas de resposta observadas durante os períodos de tratamento anteriores persistiram por 108 semanas de tratamento. Em pacientes que receberam a dose de 80 mg de ixequizumabe, a cada 2 semanas, durante a indução e, a cada 4 semanas, durante o LTE (N = 385), as taxas de resposta observada, foram de 93,4% para PASI 75; 79,7% para o PASI 90; 56,3% para o PASI 100; 82,6% para sPGA (0,1); e 57,0% para sPGA (0). As taxas de resposta foram semelhantes para cada braço de tratamento às 108 semanas. Na semana 156 a taxa de resposta observada foi de 97.2% para o PASI 75⁴⁴. A frequência, gravidade e distribuição de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram semelhantes entre os braços de tratamento. Os TEAEs (> 5%) observados com mais frequência durante o período LTE incluíram nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, reações no local de injeção, bronquite por artralgia e cefaleia. De 1077 (84,5%) TEAEs relatados durante o período LTE, 910 (85%) eram de gravidade leve ou moderada. Dos TEAEs de especial interesse ocorridos durante o LTE, as infecções por Candida foram as mais comuns, ocorrendo a uma taxa de 3,8%. Globalmente, os resultados apresentados demonstram que o ixequizumabe é bem tolerado e fornece uma resposta clínica persistente e de longo prazo^{43,44}(A).

No UNCOVER-1, os pacientes foram randomizados 1: 1: 1 para receber ixequizumabe subcutâneo 80 mg a cada 2 semanas (IXE2S), ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas (IXE4S) (cada um com uma dose inicial de 160 mg) ou placebo (PBO) durante 12. No UNCOVER-2, os pacientes foram randomizados 2: 2: 2: 1 para receber IXE2S, IXE4S (cada um com uma dose inicial de 160 mg), etanercepte 50 mg duas vezes por semana ou placebo por 12 semanas. Em ambos os ensaios, o período de indução de 12 semanas foi seguido por um período de manutenção randomizado de 48 semanas (12–60), em que os que responderam ao ixequizumabe na semana 12 (sPGA = 0 ou 1) foram randomizados (1: 1: 1) para receber placebo subcutâneo, IXE4S. Um total de 1226 pacientes tratados alcançou o sPGA 0, 1 na semana 12 e entrou na fase de manutenção; destes pacientes, 402 e 416 foram randomizados para PBO e IXE4S, respectivamente. Entre os pacientes que interromperam o tratamento, 157 (82,2%) do IXE4S / PBO e 176 (83,4%) do IXE2S / PBO apresentaram um sPGA ≥ 3 na semana 60; o tempo médio para recaída foi de aproximadamente 20 semanas, independentemente da dose de indução. Na semana 60, os pacientes tratados continuamente mantiveram altos níveis de respostas PASI e sPGA (90,0% PASI 75 IXE2S / IXE4S; 81,9% sPGA 0, 1 IXE2S / IXE4S, imputação não respondedor). Após 24 semanas de retratamento com IXE4S (IXE2S / PBO / IXE4S e IXE4S / PBO / IXE4S), 87% (107 de 123) e 95% (97 de 102) (observados), respectivamente, de pacientes recuperaram o PASI 75 e 70,7% (104 de 147) e 82,3% (107 de 130) (observados) recuperaram o sPGA 0, 1. No geral, os eventos adversos em pacientes tratados continuamente e retratados foram comparáveis^{45,46,47}(A).

Em estudo (UNCOVER-2) que avaliou 347 pacientes em uso de ixequizumabe a cada 4 semanas, 351 pacientes usando ixequizumabe a cada 2 semanas, 358 pacientes em uso de etanercepte e 168 pacientes em uso de placebo, foi observada melhora para PASI 75 nas primeiras 12 semanas de 77,5%, 89,7%, 41,6% e 2,4% respectivamente ($P < 0,0001$ para as comparações entre ixequizumabe/placebo e ixequizumabe/etanercepte). Quanto à melhora PASI 90, os resultados foram 59,7%, 70,7%, 18,7% e 0,6% respectivamente ($P < 0,0001$ para as comparações entre ixequizumabe/placebo e ixequizumabe/etanercepte). Se analisada melhora PASI 100, observou-se 30,8%, 40,5%, 5,3% e 0,6% respectivamente $P < 0,0001$ para as comparações entre ixequizumabe/placebo e $p < 0,0082$ entre ixequizumabe/etanercepte). Resultados similares foram observados no desfecho PGA 0/1⁴⁷(A).

Estudo (UNCOVER-3), avaliando 386 pacientes em uso de ixequizumabe a cada 4 semanas, 385 pacientes usando ixequizumabe a cada 2 semanas, 382 pacientes em uso de etanercepte e 193 pacientes em uso de placebo, foi observada melhora para PASI 75 nas primeiras 12 semanas de 84,2%, 87,3%, 53,4% e 7,3% respectivamente ($P < 0,0001$ para as comparações entre ixequizumabe/placebo e ixequizumabe/etanercepte). Quanto à melhora PASI 90, os resultados foram 65,3%, 68,1%, 25,7% e 3,1% respectivamente. Se analisada melhora PASI 100, observou-se 35%, 37,7%, 7,3% e 0% respectivamente ($P < 0,0001$ para todas as comparações as comparações entre ixequizumabe/placebo e entre ixequizumabe/etanercepte). Também neste estudo, resultados similares foram observados no desfecho PGA 0/1⁴⁷(A).

Os 12 pacientes nesse estudo foram randomizados na proporção de 1:1 para receber 80mg de ixequizumabe a cada duas (IXE2S) ou quatro (IXE4S) semanas durante o período de indução (0- 12 semanas) após uma dose inicial de 160 mg de ixequizumabe. Todos os pacientes receberam 80mg de ixequizumabe (IXE4S) durante o período de manutenção (12–48 semanas), com a dose final de ixequizumabe administrada na semana 44. O tempo médio para uma melhora de pelo menos 1 ponto ou 2 pontos da linha de base no escore PatGA foi de 5,0 e 10,0 dias para pacientes randomizados para IXE2S e 6,0 e 13,5 dias para pacientes randomizados para IXE4S. Todos os pacientes obtiveram pelo menos uma melhoria de 50% ou 75% no PASI desde o início das semanas 2 e 4, respectivamente. Pelo menos metade dos pacientes alcançou pelo menos uma melhoria de 4 pontos em relação aos valores basais do Itch NRS no Dia 14. A melhora na doença foi visivelmente evidente dentro de uma semana de tratamento nas fotografias dos pacientes⁴⁸(A).

RECOMENDAÇÕES:

Os estudos realizados na avaliação da eficácia e segurança do Ixequizumabe e para psoríase em placa, moderada a grave, mostram melhora para o escores PASI 75 (90-93,4%), PASI 90 (79,7%), PASI 100 (56,3%), PatGA, Itch NRS e sPGA (57-81,9%). Resultados de ixequizumabe usado em doses a cada duas ou quatro semanas foram significativamente melhores para desfechos PASI75, 90 100 e IGA 0/1 quando comparados com o etanercepte. Ocorrência de eventos adversos leves a moderados, em análise de um período de 96 semanas. (tabela 6 – Anexo I)

QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO SECUQUINUMABE NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Tratamento com secuquinumabe 300 ou 150 mg subcutâneo em um regime FI ou RAN. O FI foi administrado uma vez a cada 4 semanas, e no regime RAN, os participantes receberam placebo até o início da recaída, definida como perda de $\geq 20\%$ da melhora máxima do PASI versus a linha de base mais a perda da resposta PASI 75. Quando o critério de início da recaída foi preenchido, o indivíduo recebeu secuquinumabe ativo na dose originalmente randomizada (a cada 4 semanas) até recuperar a resposta PASI 75, momento em que o indivíduo passou a receber placebo novamente. Um grupo de 168 indivíduos receberam secuquinumabe 300 mg FI e outro com 172 que receberam secuquinumabe 300 mg RAN. Secuquinumabe 300 mg FI manteve alta eficácia: no final do ano 3, a resposta PASI 90 foi de 63,8% e PASI 100 de 42,6%. O PASI absoluto médio permaneceu baixo (2-4) da semana 52 à semana 152 com 300 mg FI, com aproximadamente dois terços dos indivíduos relatando nenhum impacto da doença de pele em suas vidas (Índice de qualidade de vida de dermatologia de 0/1). Melhorias nas pontuações gerais e subescalas em todos os instrumentos de qualidade de vida foram bem sustentadas. A dosagem de FI foi consistentemente mais eficaz que a RAN. Nenhum novo sinal de segurança foi identificado para o ano 3 ⁴⁹(A).

Pacientes ≥ 18 anos, diagnóstico (com ≥ 6 meses) de psoríase em placas moderada a grave, (PASI) ≥ 12 ; IGA de 3 ou 4; BSA $\geq 10\%$ foram selecionados para um estudo que teve como período de indução de 12 semanas, período de manutenção de 40 semanas e um período de acompanhamento de 8 semanas. Os doentes no estudo ERASURE foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 para receber secuquinumabe numa dose de 300 mg, secuquinumabe numa dose de 150 mg ou placebo; as do estudo FIXTURE foram distribuídas aleatoriamente na proporção de 1:1:1:1 para receber secuquinumabe na dose de 300 mg ou 150 mg, etanercepte ou placebo. Os doentes aleatoriamente designados para secuquinumabe em ambos os estudos receberam duas injeções subcutâneas de 150 mg

de secuquimumabe (ou seja, 300 mg no total) ou uma injeção de 150 mg mais uma injeção de placebo, com ambas as injeções administradas uma vez por semana no início e às semanas 1, 2, 3 e 4 e depois a cada 4 semanas até a semana 48. Os pacientes aleatoriamente designados para o etanercepte receberam 50 mg administrados por via subcutânea duas vezes por semana desde o início até a semana 12 e depois uma vez semanalmente até a semana 51, de acordo com o regime de dosagem padrão. No estudo FIXTURE, o grupo placebo recebeu injeções de placebo correspondentes aos regimes secuquimumabe e etanercepte, e os grupos secuquimumabe e etanercepte receberam injeções de placebo correspondentes ao outro regime de fármaco ativo, de modo a manter um design de dupla simulação. No estudo ERASURE, os doentes aleatoriamente designados para receber placebo receberam injeções de placebo correspondentes aos regimes de secuquimumabe. Em cada estudo, os pacientes do grupo placebo que não preencheram os critérios para uma redução de 75% ou mais no escore PASI basal (PASI 75) na 12ª semana foram randomizados novamente na proporção de 1:1 para receber secuquimumabe em uma dose de 300 mg ou 150 mg; aqueles que alcançaram a resposta PASI 75 na semana 12 continuaram a receber placebo. A proporção de doentes que preencheram o critério para PASI 75 na semana 12 foi superior no uso de secuquimumabe comparativamente a placebo ou etanercepte: no estudo ERASURE, as taxas foram de 81,6% com 300 mg de secuquimumabe, 71,6% com 150 mg de secuquimumabe, e 4,5% com placebo; no estudo FIXTURE, as taxas foram de 77,1% com 300 mg de secuquimumabe, 67,0% com secuquimumabe 150 mg, 44,0% com etanercepte e 4,9% com placebo ($P < 0,001$)^{50(A)}.

A proporção de pacientes com uma resposta de 0 ou 1 na avaliação global do investigador modificada na semana 12 foi superior com secuquinumabe do que com placebo ou etanercepte: no estudo ERASURE, as taxas foram de 65,3% com 300 mg de secuquinumabe, 51,2% com 150 mg de secuquinumabe e 2,4% com placebo; no estudo FIXTURE, as taxas foram de 62,5% com 300 mg de secuquinumabe, 51,1% com 150 mg de secuquinumabe, 27,2% com etanercepte e 2,8% com placebo ($P < 0,001$). As taxas de infecção foram mais elevadas com secuquinumabe do que com placebo em ambos os estudos e foram semelhantes às do etanercepte⁵⁰(A).

RECOMENDAÇÕES:

Os estudos realizados na avaliação da eficácia e segurança do secuquinumabe para psoríase em placa moderada a grave mostram melhora avaliada pela resposta PASI 75 (77,1-81,6% para 300mg e 67,0-71,6% para 150mg) e IGA 0 ou 1, e manutenção da qualidade de vida (DLQI) com o uso por até 3 anos. Ocorrência de eventos adversos leves a moderados. Os melhores resultados foram obtidos com a dosagem semanal de 300 mg nas 4 primeiras semanas de tratamento e depois uma dose de 300mg de secuquinumabe a cada 4 semanas (tabela 7 – Anexo I).

A proporção de doentes que preencheram o critério para PASI 75 na semana 12 foi superior no uso de secuquinumabe (300mg – 77,1%, 150mg – 67%) comparativamente a placebo (4,9%) ou etanercepte (50mg 2x/semana - 44%), assim como a proporção de pacientes com uma resposta de 0 ou 1 na avaliação global do investigador modificada na semana 12 foi superior com secuquinumabe (300mg – 62,5%, 150mg – 51,1%) do que com placebo (2,8%) ou etanercepte (27,2%). Respostas PASI 90 e PASI 100 na semana 12 também foram significativamente superiores no grupo que usou secuquinumabe 300mg comparados com o grupo que usou etanercepte (54,2% vs.20.7% e 24,1 vs. 4,3%, respectivamente).

EXISTE DIFERENÇA DE SEGURANÇA E EFICÁCIA ENTRE OS TRATAMENTOS IMUNOBOLÓGICOS?

Adultos entre os 18 e os 75 anos de idade com psoríase em placa estável moderada a grave (> 6 meses) PASI \geq 12, sPGA \geq 3 e BSA \geq 10 foram incluídos em estudo, sendo que cada estudo incluiu uma fase de indução de 12 semanas e uma fase de manutenção de 40 semanas. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 2: 2: 1: 1 para receber brodalumabe na dose de 210 mg ou na dose de 140 mg (injeção subcutânea no dia 1 e semanas 1, 2, 4, 6, 8 e 10), ustequinumabe ou placebo. Na semana 12, os pacientes que foram originalmente aleatoriamente designados para receber brodalumabe foram submetidos à randomização repetida, em uma proporção de 2: 2: 2: 1, para um dos quatro regimes de manutenção: brodalumabe a 210 mg a cada duas semanas, 140 mg a cada duas semanas, 140 mg a cada 4 semanas ou 140 mg a cada 8 semanas, estratificados de acordo com peso corporal (\leq 100 kg ou $>$ 100 kg), regime de indução e resposta semana 12 (escore sPGA, 0 ou \geq 1). Os pacientes que foram originalmente distribuídos aleatoriamente para receber placebo foram transferidos para o brodalumabe na dose de 210 mg a cada duas semanas. Os pacientes que foram originalmente aleatoriamente designados para receber ustequinumabe continuaram recebendo ustequinumabe a cada 12 semanas até a semana 52, quando os pacientes que ainda estavam recebendo o regime poderiam receber brodalumabe na dose de 210 mg a cada duas semanas em um estudo aberto de extensão. O cegamento do tratamento original foi mantido durante o processo de rerandomização e até a semana 52. Na semana 12, as taxas de resposta PASI 75 foram maiores com o brodalumabe nas doses de 210 mg e 140 mg do que com placebo (86% e 67%, respectivamente, vs. 8% [AMAGINE-2] e 85% e 69%, respectivamente, vs. 6% [AMAGINE-3], NNT=2, P <0,001); as taxas de escores de 0 a 1 da sPGA também foram maiores com o brodalumabe (P <0,001). Na semana 12, as taxas de resposta PASI foram significativamente maiores com 210 mg de brodalumabe

do que com ustequinumabe (44% vs 22% [AMAGINE-2] e 37% vs 19% [AMAGINE-3], (NNT= 5 e NNT=6, P <0,001). As taxas de resposta PASI 100 com 140 mg de brodalumabe foram de 26% em AMAGINE-2 (P = 0,08 para a comparação com ustequinumabe) e 27% em AMAGINE-3 (P = 0,007). Infecções leves ou moderadas por cândida foram mais frequentes com brodalumabe do que com ustequinumabe ou placebo. Até a semana 52, as taxas de episódios infecciosos graves foram de 1,0 (AMAGINE-2) e 1,3 (AMAGINE-3) por 100 pacientes-anos de exposição ao brodalumabe⁵¹⁻⁵³(A).

Em outro estudo com população similar, os pacientes foram aleatorizados 3: 3: 1: 3 (CZP 400 mg a cada 2 semanas ou CZP 200 mg a cada 2 semanas (após doses de carga de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4) por 16 semanas, placebo a cada 2 semanas por 16 semanas, ou etanercepte 50 mg duas vezes por semana por 12 semanas. Os tratamentos duplo-cego com CZP e placebo foram administrados subcutâneo; o tratamento com etanercepte foi administrado por via subcutânea. Na semana 16, os pacientes nos grupos de tratamento com CZP que atingiram um PASI foram randomizados (2: 2: 1): de CZP 400 mg a cada 2 semanas para CZP 200 mg a cada 2 semanas, e de CZP 200mg a cada 2 semanas ou placebo; e de CZP 200 mg a cada 2 semanas para CZP 400 mg a cada 4 semanas, CZP 200 mg a cada 2 semanas, ou placebo para o período de manutenção de 32 semanas. Os respondedores de PASI 75 tratados com placebo continuaram com placebo durante o período de manutenção e os respondedores de PASI 75 tratados com etanercepte, foram randomizados (2: 1) para 200 mg de CZP a cada 2 semanas (após 400 mg de doses de carga nas semanas 16, 18 e 20) ou placebo. PASI 75 não respondedores na semana 16 entraram em um braço de escape e receberam tratamento com CZP 400 mg a cada 2 semanas. Na semana 12, a taxa de resposta PASI 75 foi significativamente maior para os pacientes tratados com CZP versus os pacientes tratados com placebo (NNT=2, P<0,0001). As diferenças foram evidentes entre os grupos droga e o grupo placebo tão cedo quanto a semana 4 e aumentaram até a semana 16. Na

semana 12, CZP 400 mg foi superior e CZP 200 mg (NNT=19, $P < 0,0001$) e não foi inferior ao etanercepte para a taxa de resposta PASI 75. Tendências semelhantes ocorreram para as taxas de resposta PGA 0/1 e PASI 90 para ambas as doses de CZP versus placebo⁵⁴(A).

Em outro estudo que envolvia na seleção o Escore de Avaliação Global do Investigador (IGA) ≥ 3 , $\geq 10\%$ da área de superfície corporal, os pacientes foram randomizados para 100 mg de guselquimabe (semanas 0 e 4, depois a cada 8 semanas; $n = 329$); placebo \rightarrow guselquimabe (semanas 0, 4 e 12, depois guselquimabe nas semanas 16 e 20, depois a cada 8 semanas; $n = 174$); ou adalimumabe (80 mg semana 0, 40 mg semana 1, depois 40 mg a cada 2 semanas até a semana 47; $n = 334$). Guselquimabe foi superior ($P < 0,001$) ao placebo na semana 16, 85,1% vs 6,9% no IGA de 0/1 (NNT=2) e 73,3% vs 2,9% no PASI 90 (NNT=2). O guselquimabe também foi superior ao adalimumabe no IGA 0/1 (NNT=6, $P < 0,001$) e PASI 90 (NNT=5, $P < 0,001$) na 16ª semana 85,1% vs 65,9% e 73,3% vs 49,7%); na semana 24, 84,2% vs 61,7% (NNT=5, $P < 0,001$) e 80,2% vs 53,0% (NNT=4, $P < 0,001$) e na semana 48, 80,5% vs 55,4% (NNT=4, $P < 0,001$) e 76,3% vs 47,9% (NNT=4, $P < 0,001$). Além disso, o guselquimabe melhorou significativamente os resultados relatados pelos pacientes até a semana 48. As taxas de eventos adversos foram comparáveis entre os tratamentos⁴²(A).

Novocentos e três pacientes maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de psoríase em placa, moderada a grave, há mais de seis meses, que são candidatos à fototerapia ou tratamento sistêmico, com escore PASI de 12 ou mais, com PGA de no mínimo 3, em escala de 0 a 5, com envolvimento de no mínimo 10% da superfície corporal foram incluídos em estudo. Os pacientes foram alocados para 3 grupos: grupo 1 com 347 pacientes em uso de etanercepte 50mg, duas vezes na semana, grupo 2 com 209 pacientes em uso de ustequinumabe (UST) 45mg nas semanas 0 e 4, e grupo 3 com 347 pacientes em uso de ustequimumabe 90mg nas semanas 0 e 4. Houve melhora significativa para PASI 75 para o

uso do UST 45mg em relação ao etanercepte em 10,7% (IC95% 2,4 a 19, p=0,001, NNT=10) e para o uso do UST 90mg em relação ao etanercepte em 17% (IC95% 10 a 24, p<0,001, NNT=6). Para PASI 90 o benefício foi de 13,3% para UST 45mg em relação ao etanercepte (IC95% 5,8 a 20,7, p<0,001, NNT=8) e de 21,6% para o uso do UST 90mg em relação ao etanercepte (IC95% 14,6 a 28,5, p<0,001, NNT=5). Na avaliação pelo escore PGA quanto ao clareamento das lesões o benefício foi de 16,1% para UST 45mg em relação ao etanercepte (IC95% 7,6 a 24,2, p<0,001, NNT=7) e de 21,6% para o uso do UST 90mg em relação ao etanercepte (IC95% 14,4 a 28,6, p<0,001, NNT=5). Os eventos adversos foram relatados em 70% dos pacientes em uso do etanercepte, 66% dos pacientes em uso do UST 45mg e em 69,2% dos pacientes em uso do UST 90mg³⁹(A).

Autores estudaram o grupo intervenção com 139 pacientes em uso de 200mg de briaquinumabe nas semanas 0 e 4 e 100mg na semana 8, 139 pacientes em uso de 50mg de etanercepte, duas vezes na semana por 11 semanas e 72 pacientes em uso de placebo. Na avaliação análise pelo PGA o benefício foi de 42,7% para o briaquinumabe em relação ao etanercepte (p<0,001, NNT=3) e de 68,5% para o uso do briaquinumabe em relação ao placebo (p<0,001, NNT=2). Para o PASI acima de 75 a resposta em 12 semanas foi de 41% para o briaquinumabe em relação ao etanercepte (p<0,001, NNT=3) e de 73,7% em relação ao placebo (p<0,001, NNT=2). Eventos adversos graves foram relatados em 1,4% dos pacientes do grupo do briaquinumabe, em 0,7% dos pacientes do grupo do etanercepte e em 2,8% dos pacientes do grupo do placebo²(A).

Na ausência de ensaios clínicos “head to head” para comparar todas as diferentes drogas imunobiológicas no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, para avaliar e comparar os diferentes tratamentos biológicos realizou-se as tabelas 1, 2, 3 e 4 de cada droga separadamente e a tabela 5 com todas as drogas, e o valor estimado do benefício pelo número necessário para tratar (NNT) para atingir o PASI 50, PASI 75 e PASI 90, além da análise do clareamento pelo PGA e do escore DLQI, apesar de não haver possibilidade de comparar os NNT dos diferentes estudos.

RECOMENDAÇÕES:

Na avaliação das drogas imunobiológicas com relação ao escore PASI 75 foram encontrado benefícios semelhantes em: Etanercepte, Infliximabe, Adalimumabe, Ustequinumabe, Guselcumabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe.

O guselcumabe foi superior ao adalimumabe no IGA 0/1 e PASI 90.

Houve melhora significativa para PASI 75 e na avaliação pelo escore PGA para o uso do ustequinumabe em relação ao etanercepte.

Resultados de ixequizumabe usado em doses a cada duas ou quatro semanas foram significativamente melhores para desfechos PASI75, 90 100 e IGA 0/1 quando comparados com o etanercepte.

Houve melhora significativa para PASI 75, 90 e 100, assim como para PGA0/1 para uso do secuquinumabe em relação ao etanercepte

Embora nem todas as drogas tenham estudos com relação ao escore PGA os melhores resultados foram com: Ustequinumabe, Guselcumabe, Secuquinumabe e Ixequizumabe.

REFERENCIAS

1. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):86-92. PubMed PMID: 22014541.
2. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):661-8. PubMed PMID: 21574984.
3. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlig S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):652-60. PubMed PMID: 21574983.
4. van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigh G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Bousuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1177-85. PubMed PMID: 18673365.
5. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005 Dec;153(6):1192-9.
6. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005.
7. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12. PubMed PMID: 15948997.
8. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632. PubMed PMID: 14676082.
9. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014-22. PubMed PMID: 14627786.
10. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):704-10. PubMed PMID: 18627375.
11. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):954-60. PubMed PMID: 15888152.
12. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1161-8. PubMed PMID: 16704649.
13. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74. PubMed PMID: 16226614.

14. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):534-42. PubMed PMID: 15389187.
15. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):829-35. PubMed PMID: 12789171.
16. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1842-7. PubMed PMID: 11410193.
17. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi LY, Hao F, Liu XM, Sun QN, Wang Y, Lai W, Fang H, Tu YT, Sun Q, Chen J, Gao XH, Gu Y, Teixeira HD, Zhang JZ, Okun MM. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jan;31(1):89-95. doi: 10.1111/jdv.13746. PubMed PMID 27504914
18. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):1011-8. PubMed PMID: 20933301.
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):558-66. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047523.
20. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):549-57. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047521.
21. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):448-56. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.040. Epub 2010 Jun 3. PubMed PMID: 20605254.
22. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):106-15. Epub 2007 Oct 23. PubMed PMID: 17936411.
23. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):341-50. PubMed PMID: 18058494.
24. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M; Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010 Apr;37(4):299-310. PubMed PMID: 20507398.
25. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Oct 2;6:75. PubMed PMID: 18831744.
26. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct;55(4):598-606. Epub 2006 Aug 10. PubMed PMID: 17010738.

27. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu M, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K; PHOENIX 2 Investigators. 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. doi: 10.1111/bjd.13469. PubMed PMID: 25307931
28. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB; PHOENIX 1 Investigators. 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*. 2013 Dec;27(12):1535-45. PubMed PMID: 23279003.
29. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. 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*. 2012 Apr;166(4):861-72. PubMed PMID: 22356258.
30. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):137-46. PubMed PMID: 19903183.
31. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. 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 May 17;371(9625):1665-74. PubMed PMID: 18486739.
32. Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat*. 2011 Dec;22(6):337-47. PubMed PMID: 21034290.
33. Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jul;25(7):851-7. PubMed PMID: 21521375.
34. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):457-65. PubMed PMID: 20462664.
35. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; PHOENIX 2 study investigators. 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. PubMed PMID: 18486740.
36. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A; Japanese Ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol*. 2012 Sep;39(9):761-9. PubMed PMID: 22409383.
37. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):242-52. PubMed PMID: 21955098.
38. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI; PEARL Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011 Sep;63(3):154-63. PubMed PMID: 21741220.

39. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28. PubMed PMID: 20071701.
40. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018 Jun 15. doi: 10.1111/1346-8138.14504. PubMed PMID: 29905383
41. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. PubMed PMID: 28057361
42. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041. PubMed PMID: 28057360
43. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, Reich K. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):855-862. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.153. PubMed PMID: 28917383
44. Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhardt N, Ball S, Mallbris L, Gonzalez P, Fernández-Peñas P, Puig L. Maintenance of Skin Clearance With Ixekizumab Treatment of Psoriasis: Three-Year Results From the UNCOVER-3 Study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May 24. pii: S0190-9622(18)30828-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.032. PubMed PMID: 29803904
45. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, Augustin M, Yosipovitch G, Katoh N, Mrowietz U, Ohtsuki M, Poulin Y, Shrom D, Burge R, See K, Mallbris L, Gordon KB. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jun;31(6):1004-1013. doi: 10.1111/jdv.14163. PubMed PMID: 28190255
46. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, Paul C, Ball S, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Mallbris L, Griffiths CEM. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):674-681. doi: 10.1111/bjd.16050. PubMed PMID: 28991370
47. Griffiths et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8. Epub 2015 Jun 10.
48. Khattri S, Goldblum, Solotkin K, Amir Y, Min MS, Ridenour T, Yang FE, Lebwohl M. Early Onset of Clinical Improvement with Ixekizumab in a Randomized, Open-label Study of Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018 May;11(5):33-37. PubMed PMID: 29785237
49. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Messina I, You R, Guana A, Fox T, Papavassilis C, Gilloteau I, Mrowietz U. Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):1033-1042. doi: 10.1111/bjd.15706. PubMed PMID: 28580579.
50. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.

51. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, Spelman L, Toth D, Kerdel F, Armstrong AW, Stingl G, Kimball AB, Bachelez H, Wu JJ, Crowley J, Langley RG, Blicharski T, Paul C, Lacour JP, Tyring S, Kircik L, Chimenti S, Callis Duffin K, Bagel J, Koo J, Aras G, Li J, Song W, Milmont CE, Shi Y, Erondü N, Klekotka P, Kotzin B, Nirula A. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1318-28. doi: 10.1056/NEJMoa1503824. PubMed PMID: 26422722
52. Gottlieb AB, Gordon K, Hsu S, Elewski B, Eichenfield LF, Kircik L, Rastogi S, Pillai R, Israel R. Improvement in itch and other psoriasis symptoms with brodalumab in phase 3 randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar 6. doi: 10.1111/jdv.14913. PubMed PMID: 29512200
53. Blauvelt A, Papp KA, Lebwohl MG, Green LJ, Hsu S, Bhatt V, Rastogi S, Pillai R, Israel R. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):372-374. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.026. PubMed PMID: 28711089
54. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguët V, Burge D, Roller R, Drew J, Peterson L, Augustin M. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):266-276.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.013. PubMed PMID: 29660425
55. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, Toth D, Langley RG, Cather J, Gottlieb AB, Thaçi D, Krueger JG, Russell CB, Milmont CE, Li J, Klekotka PA, Kricorian G, Nirula A. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):273-86. doi: 10.1111/bjd.14493. PubMed PMID: 26914406
56. Krupashankar DS, Dogra S, Kura M, Saraswat A, Budamakuntla L, Sumathy TK, Shah R, Gopal MG, Narayana Rao T, Srinivas CR, Bhat R, Shetty N, Manmohan G, Sai Krishna K, Padmaja D, Pratap DV, Garg V, Gupta S, Pandey N, Khopkar U, Montero E, Ramakrishnan MS, Nair P, Ganapathi PC. Efficacy and safety of itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase-III study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):484-92. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.897. PubMed PMID: 24703722
57. Dogra S, D S K, Budamakuntla L, Srinivas CR, Khopkar U, Gupta S, Shetty N, Pratap DV, Gopal MG, Rao TN, Garg V, Sumathy TK, Saraswat A, Bhat R, Kura M, Pandey N, Shah R, Sai Krishna K, Padmaja D, Manmohan G, M S R, Barve A, Montero E. Long-term efficacy and safety of itolizumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A double-blind, randomized-withdrawal, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):331-3.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.040. PubMed PMID: 26183983
58. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Kimball AB, Gooderham M, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, Li Q, Cichanowitz N, Green S, La Rosa C. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2018 May 9. doi: 10.1111/bjd.16724. PubMed PMID: 29742274
59. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, Nograles K, Mehta A, Cichanowitz N, Li Q, Liu K, La Rosa C, Green S, Kimball AB. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. PubMed PMID: 28596043
60. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, Peterson L, Arendt C, Burge D, Reich K. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):302-314.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.012. PubMed PMID: 29660421
61. Valenzuela F, Paul C, Mallbris L, Tan H, Papacharalambous J, Valdez H, Mamolo C. Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1753-1759. doi: 10.1111/jdv.13702. PubMed PMID: 27271195.

62. Feldman SR, Thaçi D, Gooderham M, Augustin M, de la Cruz C, Mallbris L, Buonanno M, Tatulych S, Kaur M, Lan S, Valdez H, Mamolo C. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: Results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1162-1170.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.040. Pubmed PMID: 27692733
63. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, Langley R, Luger T Thaci D, Buonanno M, Gupta P, Proulx J, Lan S, Wolk R; OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015 Oct;173(4):949-61. doi: 10.1111/bjd.14018. Pubmed PMID: 26149717
64. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, Langley RG, Thaci D, Torii H, Tying S, Wolk R, Gardner A, Mebus C, Tan H, Luo Y, Gupta P, Mallbris L, Tatulych S. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):841-50. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.013. Pubmed PMID 26899199
65. Papp KA, Sundaram M, Bao Y, Williams DA, Gu Y, Signorovitch JE, Wang Y, Valdes JM, Mulani PM. Effects of briakinumab treatment for moderate to severe psoriasis on health-related quality of life and work productivity and activity impairment: results from a randomized phase III study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun;28(6):790-8. doi: 10.1111/jdv.12177 Pubmed PMID: 23679896
66. Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Valdes JM. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1586-96. doi: 10.1056/NEJMoa1010858. Pubmed PMID: 22029980
67. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
68. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81. PMID: 16424429
69. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
70. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

ANEXO I

1. Pergunta estruturada

| |
|--|
| P – psoríase em placa, moderada a grave |
| I – ETANERCEPTE, INFlixIMABE, ADALIMUMABE, USTEQUINUMABE, GUSELCUMABE, IXEQUIZUMABE, TILDRAQUIIZUMABE, SECUQUINUMABE, BRODALUMABE, ITOLIZUMABE, CERTOLIZUMABE, TOFACITINIBE, BRIQUINUMABE |
| C - |
| O – eficácia e segurança |

2. Duvidas clínicas

- 2.1. Em quais condições está indicado o tratamento com imunobiológicos?
- 2.2. Qual a eficácia e qual o risco do etanercepte no tratamento da psoríase?
- 2.3. Qual a eficácia e qual o risco do infliximabe no tratamento da psoríase?
- 2.4. Qual a eficácia e qual o risco do adalimumabe no tratamento da psoríase?
- 2.5. Qual a eficácia e qual o risco do ustequinumabe no tratamento da psoríase?
- 2.6. Qual a eficácia e qual o risco do Guselcumabe no tratamento da psoríase?

- 2.7. Qual a eficácia e qual o risco do Ixequizumabe no tratamento da psoríase?
- 2.8. Qual a eficácia e qual o risco do secuquinumabe no tratamento da psoríase?
- 2.9. Existe diferença de segurança e eficácia entre os tratamentos imunobiológicos?

3. Estratégia de Busca de Evidência

Todas as buscas realizadas através do PubMed-Medline, cada item representa a busca de uma dúvida clínica, na mesma sequência da apresentada no item 2.0:

- 3.1. Psoriasis AND (itolizumab OR brodalumab OR secukinumab OR tildrakizumab OR ixekizumab OR guselkumab OR Briakinumabe OR Tofacitinib OR Certolizumab OR etanercept OR TNFR-Fc fusion protein OR Enbrel OR Receptors, Tumor Necrosis Factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR Remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR Humira OR ustekinumab OR Stelar OR immunobiological therapy) AND random* Psoriasis AND (acitretin OR neotigason) AND random*
- 3.2. Psoriasis AND (etanercept OR TNFR-Fc fusion protein OR Enbrel) AND random*
- 3.3. Psoriasis AND (infliximab OR Remicade OR MAb cA2) AND random*
- 3.4. Psoriasis AND (adalimumab OR Humira) AND random*
- 3.5. Psoriasis AND (ustekinumab OR Stelara) AND random*
- 3.6. Psoriasis AND Guselkumab AND random*

3.7. Psoriasis AND Ixekizumab AND random*

3.8. Psoriasis AND Tildrakizumab AND random*

3.9. Psoriasis AND (itolizumab OR brodalumab OR secuquinumabe OR tildrakizumab OR ixekizumabe OR guselkumab OR Briakinumabe OR Tofacitinibe OR Certolizumab OR etanercepte OR TNFR-Fc fusion protein OR Enbrel OR Receptors, Tumor Necrosis Factor OR infliximab OR monoclonal antibody OR monoclonal antibodies OR Remicade OR MAb cA2 OR adalimumab OR Humira OR ustekinumab OR Stelar OR immunobiological therapy) AND random*

4. Critérios de exclusão dos trabalhos selecionados

Cada dúvida clínica passou por processo de exclusão de acordo com o descrito a seguir:

4.1. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (14); estudos não relacionados ao PICO (885); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (6). estudos não randomizados, de força de evidência fraca (3); estudos não relacionados ao PICO (64); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).

4.2. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (5); estudos não relacionados ao PICO (365); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).

4.3. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (3); estudos não relacionados ao PICO (216); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1).

- 4.4. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (4); estudos não relacionados ao PICO (250); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (2).
- 4.5. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (5); estudos não relacionados ao PICO (180); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (2).
- 4.6. estudos não relacionados ao PICO (19).
- 4.7. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (2); estudos não relacionados ao PICO (66).
- 4.8. estudos não relacionados ao PICO (11).
- 4.9. estudos não randomizados, de força de evidência fraca (14); estudos não relacionados ao PICO (855); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (6).

Idioma

Artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

5. Avaliação crítica e força da evidência

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD⁶⁷ e GRADE⁶⁸ para Ensaio Clínico Randomizado e New Castle Ottawa scale⁶⁹ para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford⁶⁸, incluindo a evidência disponível de maior força.

6. Resultados da busca da Evidencia

- 6.1.** Busca = 941 / Seleção 36
- 6.2.** Busca = 380 / Seleção 9
- 6.3.** Busca = 227 / Seleção 7
- 6.4.** Busca = 266 / Seleção 10
- 6.5.** Busca = 199 / Seleção 12
- 6.6.** Busca = 22 / Seleção 3
- 6.7.** Busca = 72 / Seleção 4
- 6.8.** Busca = 10 / Seleção 2
- 6.9.** Busca = 941 / Seleção 66

Tabela 1- Avaliação do etanercepte expresso pelo benefício estimado em percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PGA (%) | DLQI (%) |
|-----------------------------------|-------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Bagel J¹ | 100mg/sem. | 12 sem | 78 | 54 | 23 | | |
| Gottlieb AB³ | 50mg/sem. | 12 sem | | 39,6 | | 29,5 | |
| Van de Kerkhof⁴ | 50mg/sem. | 12 sem | | 37,5 | | 38,5 | 49,2 |
| Krueger GG⁵ | 50mg/sem. | 12 sem | | 46 | | | |
| Feldman ST⁶ | 25mg/sem. | 12 sem | | 22 | | | |
| Feldman ST⁶ | 50mg/sem. | 12 sem | | 26 | | | |
| Feldman ST⁶ | 100mg/sem. | 12 sem | | 35 | | | |
| Pappa KA⁷ | 50mg/sem. | 12 sem | 55 | 29 | 10 | 35 | |
| Pappa KA⁷ | 100mg/sem. | 12 sem | 68 | 43 | 20 | 53 | |
| Gottlieb AB⁸ | 25mg/sem. | 12 sem | | 28 | | | |
| Leonard GL⁹ | 25mg/sem. | 12 sem | 27 | 10 | | | 18 |
| Leonard GL⁹ | 50mg/sem. | 12 sem | 44 | 30 | 11 | | 29 |
| Leonard GL⁹ | 100mg/sem. | 12 sem | 60 | 45 | 21 | | 44 |

Tabela 2- Avaliação do infliximabe expresso pelo benefício estimado em percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PGA (%) | DLQI (%) |
|---------------------------------|-------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Feldman SR¹¹ | 3mg/kg | 10 sem | | | | | 8,9 |
| Feldman SR¹¹ | 5mg/kg | 10 sem | | | | | 9,9 |
| Reich K¹³ | 5mg/kg | 10 sem | | 79,6 | 55,8 | | 9,9 |
| Gottlieb AB¹⁴ | 3mg/kg | 10 sem | 62,2 | 65,8 | 45,5 | 61,9 | |
| Gottlieb AB¹⁴ | 5mg/kg | 10 sem | 75,4 | 82 | 55,6 | 80,1 | |
| Chaudhari U¹⁶ | 5mg/kg | 10 sem | | 63,6 | | | |
| Chaudhari U¹⁶ | 10mg/kg | 10 sem | | 54,5 | | | |

Tabela 3- Avaliação do adalimumabe expresso pelo benefício estimado por meio de percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PASI 100 (%) | PGA (%) |
|----------------------------------|---|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| Cai L¹⁷ | 40mg + 80mg | 12 sem | | 77,8 | | | 80,5 |
| Reich K¹⁸⁻²⁰ | 80mg + 40mg | 16 sem | | 79,6 | | 16,7 | |
| Revicki D²¹⁻²³ | 80mg + 40mg | 16 sem | | 64 | 43 | 19 | |
| Asashina A²⁴ | 40mg a cada 2 sem | 16 sem | | 57,9 | | | |
| Asashina A²⁴ | 80mg a cada 2 sem + 40mg a partir sem 2 | 16 sem | | 62,8 | | | |
| Asashina A²⁴ | 80mg a cada 2 sem | 16 sem | | 81 | | | |
| Gordon KB²⁶ | 80mg + 40mg a partir sem 1 | 12 sem | | 49 | | | |
| Gordon KB²⁶ | 80mg + 40mg a partir sem 2 | 12 sem | | 76 | | | |

Tabela 4- Avaliação do ustequinumabe expresso pelo benefício estimado por meio do percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PSI 100 (%) | PGA (%) | DLQI (%) |
|------------------------------------|-------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Langley RG²⁷ | 45mg | 244 sem | | 76,5 | 50 | | | |
| Langley RG²⁷ | 90mg | 244 sem | | 78,6 | 55,5 | | | |
| Kimball AB²⁸⁻³¹ | 45mg | 12 sem | | | | | | 47,2 |
| Kimball AB²⁸⁻³¹ | 90mg | 12 sem | | | | | | 46,4 |
| Reich K ³²⁻³⁵ | 45mg | 12 sem | 73 | 63 | 41,6 | 18,1 | 72,6 | 48,9 |
| Reich K ³²⁻³⁵ | 90mg | 12 sem | 78,7 | 72 | 50,2 | 18,2 | 71,4 | 54,6 |
| Nakagawa H ^{36,37} | 45mg | 12 sem | 69,9 | 52,9 | 29,6 | | | 58,1 |
| Nakagawa H ^{36,37} | 90mg | 12 sem | 71 | 61,2 | 40,3 | | | 54,1 |
| Tsai TF³⁸ | 45mg | 12 sem | | 62,2 | | | 62,2 | |

Tabela 5- Avaliação do Guselcumabe expresso pelo benefício estimado por meio do percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PGA (%) | DLQI (%) |
|----------------------------|-------|---------------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------|
| Ohtsuki M ⁴⁰ | 50mg | 16 sem | | 89,2 | 70,8 | 92,3 | |
| Ohtsuki M ⁴⁰ | 100mg | 16 sem | | 84,1 | 69,8 | 88,9 | |
| Blauvelt A M ⁴² | 100mg | 16 sem | | | 73,3 | 85,1 | |

Tabela 6- Avaliação do Ixequizumabe expresso pelo benefício estimado por meio do percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PASI 100 (%) | PGA (%) |
|---------------------|-------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------|
| Blauvelt A 43,44 | 80mg cada 4sem | 12 sem | | 93,4 | 79,7 | 56,3 | 57,0 |
| Blauvelt A 43,44 | 80mg cada 2sem | 60 sem | | 90 | | | 81,9 |

Tabela 7- Avaliação do Secuquinumabe expresso pelo benefício estimado por meio do percentual.

| Autor | Dose | Tempo de seguimento | PASI 50 (%) | PASI 75 (%) | PASI 90 (%) | PASI 100 (%) | DLQI (%) |
|------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| Bissonnette R ⁴⁹ | 300mg/ 150mg | 3 anos | | | 63,8 | 42,6 | |
| Langley RG ⁵⁰ | 300mg | 12 sem | | 81,6 | | | |
| Langley RG ⁵⁰ | 150mg | 12 sem | | 71,6 | | | |
| Langley RG ⁵⁰ | 300mg | 12 sem | | 77,1 | | | |
| Langley RG ⁵⁰ | 150mg | 12 sem | | 67,0 | | | |

7. Recomendação

Será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford⁷⁰/GRADE⁶⁸) em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca. Será considerada a evidência de maior força.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES