

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

111 anos
1899-2011

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt
Ministério da Saúde



NÚMERO: 065/2011

DATA: 30/12/2011

ASSUNTO: Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos em Idade não Pediátrica
PALAVRAS-CHAVE: Psoríase; Agentes Biológicos
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. A indicação para a utilização de fármacos denominados agentes biológicos, na psoríase, está restrita a doentes em que a terapêutica convencional (metotexato, ciclosporina, retinóides e fototerapia) não foi eficaz, por ausência de resposta, intolerância ou contra-indicação 1-5 (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).
2. A terapêutica com agentes biológicos na psoríase deve ser prescrita e monitorizada em consultas especializadas por médicos com experiência no diagnóstico, avaliação, monitorização e tratamento de psoríase e com experiência na utilização deste tipo de fármacos^{1,6} (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).
3. São candidatas a terapêutica biológica os adultos com psoríase em placas moderada ou grave definida por^{1,6} (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*):
 - a) índice de gravidade e extensão da psoríase (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) de 10 ou superior;
 - b) envolvimento igual ou superior a 10% da superfície cutânea (Percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase - *Body Surface Area - BSA*);
 - c) índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) superior a 10;
 - d) a doença deve ter sido grave, pelo menos, nos últimos 6 meses e refractária a tratamento sistémico convencional instituído;
 - e) deve observar-se, pelo menos, um dos seguintes critérios clínicos em doentes:
 - i. que desenvolveram, ou têm um risco elevado de vir a desenvolver, toxicidade relacionada com terapêutica sistémica convencional e em que outras alternativas sistémicas convencionais não podem ser usadas;
 - ii. que são, ou foram, intolerantes a terapêuticas sistémicas convencionais;

- iii. que são, ou tornaram-se, não respondedores a terapêuticas sistémicas convencionais^a com os seguintes regimes: ciclosporina (2,5-5mg/kg/dia) metotrexato (15 a 30mg/semana); e PUVA (Psoraleno e ultravioleta A), ou fototerapia UVB (Ultravioleta B) de banda estreita (sem resposta, agravamento rápido ou número total de sessões superior a 150-200 no PUVA e >350 na fototerapia UVB de banda estreita);
 - iv. que apenas se conseguem controlar em regime de internamento, com terapêuticas sistémicas convencionais;
 - v. com patologias associadas ou co-morbilidades significativas, que limitem ou contraindiquem o uso de agentes sistémicos, como a ciclosporina, o metotrexato e a acitretina;
 - vi. com formas instáveis muito graves de psoríase (acrodermatite contínua de *Hallopeau*, eritrodermia e psoríase pustulosa generalizada) – indicações “*off-label*”;
 - vii. com psoríase artropática com envolvimento cutâneo significativo.
4. Antes de se iniciar terapêutica biológica, é imperativo proceder-se ao rastreio da tuberculose (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)^{1,6}.
 5. Deve haver um intervalo (período de *washout*), entre a utilização de diferentes fármacos, nomeadamente, de uma terapêutica sistémica *standard* para um biológico, de um biológico para outro e, ainda, de um biológico para terapêutica sistémica *standard* (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)¹⁻⁵.
 6. Os agentes biológicos utilizados, presentemente, para tratamento da psoríase são os aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), nomeadamente (Nível de evidência A, Grau de recomendação I)^{1-5,7}:
 - a) os Anti-TNF α (Adalimumab/Humira[®], Etanercept/Enbrel[®] e Infliximab/Remicade[®]);
 - b) os Anti-IL12/IL23 (Ustekinumab/Stelara[®]).
 7. Nos doentes que cumpram os critérios para tratamento com agentes biológicos os fármacos recomendados, dentro dos agentes biológicos como intervenção de primeira linha, são os anti-TNF α (adalimumab, etanercept e infliximab) e o anti-IL12/IL23 (ustekinumab) (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)^{8,9}.
 8. Entre os agentes biológicos disponíveis a escolha de qual utilizar deverá ser baseada na necessidade clínica do doente, bem como na análise rigorosa dos riscos e benefícios de cada agente, no contexto individual de cada doente. Ainda assim, são feitas algumas recomendações^{8,9}:
 - a) em doentes que necessitem de um controlo rápido da doença, adalimumab ou infliximab podem ser considerados como primeira escolha, com base no rápido início de acção e

^a Não respondedor no caso dos agentes convencionais, significa: diminuição menor que 50% no PASI e/ou menor que 5 pontos no DLQI, após, pelo menos, 3 meses de terapêutica sistémica convencional.

- elevada possibilidade de atingir um PASI 75 em 3 meses (Nível de evidência C, Grau de recomendação I);
- b) em doentes com psoríase em placas crónica, estável, o adalimumab, etanercept e ustecinumab podem ser considerados como primeira escolha, com base no perfil favorável risco/benefício e facilidade de administração (Nível de evidência C, Grau de recomendação I);
 - c) em doentes com psoríase instável ou pustular generalizada, ainda que com base em evidência limitada, o infliximab é efectivo nestas situações clínicas e, como tal, poderá ser considerado como primeira escolha (Nível de evidência C, Grau de recomendação I);
 - d) em doentes com psoríase eritrodérmica, psoríase ou pustulose palmo-plantar, acrodermatite continua de *Hallopeau* ou psoríase ungueal consideradas graves, refractárias e/ou intolerantes a terapêuticas sistémicas clássicas poderá ser considerada a terapêutica biológica “off-label” (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIIb);
 - e) em doentes com psoríase artropática ou artrite psoriásica com envolvimento cutâneo extenso e grave, de acordo com os critérios de elegibilidade para início de terapêutica biológica em doentes com psoríase em placas, poderá ser considerada a terapêutica anti-TNF α (Nível de evidência A, Grau de recomendação I);
 - f) em doentes que não respondem a um anti-TNF α (falência primária ou secundária), pode ser considerado um segundo anti-TNF α ou o ustecinumab (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIIb).
9. Deve ser considerada a relação custo-efectividade na prescrição de agentes biológicos, pelo que os esquemas terapêuticos recomendados como primeira linha, na fase de indução, são os seguintes por ordem alfabética de apresentação (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)⁹:
- a) adalimumab (administração de: 80 mg semana 0, 40 mg na semana 1 e 40 mg na semana 3);
 - b) etanercept 50 mg (administrações semanais nas semanas 0-11);
 - c) infliximab 5 mg/kg, peso entre 70-80 kg (administração às semanas 0, 2, 6);
 - d) ustecinumab 45 mg, peso inferior ou igual a 100 kg (administração às semanas 0, 4, 16).
10. As situações que exigem interrupção da terapêutica, pela gravidade dos potenciais riscos implícitos, são as seguintes (Nível de evidência C, Grau de recomendação I):
- a) infecção “de novo”, durante a terapêutica biológica;
 - b) cirurgia *major* programada;
 - c) diagnóstico de neoplasia maligna;
 - d) gravidez e aleitamento.
11. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.

12. As excepções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II – CRITÉRIOS

- a) Os fármacos e agentes físicos utilizados no tratamento convencional da psoríase, incluindo metotrexato, ciclosporina, retinóides e fototerapias, possuem graus diversos de eficácia. As principais limitações destas terapêuticas clássicas são os efeitos secundários, nomeadamente toxicidade e interacções medicamentosas.
- b) Os avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, direccionadas especificamente para neutralizar os mediadores que estão na sua génese, as designadas terapêuticas biológicas, que provaram ser eficazes na redução do PASI (redução em 75%), BSA e DLQI em relação ao valor prévio ao início da terapêutica²⁻⁵.
- c) Os doentes tratados com agentes biológicos têm um risco aumentado, em grau diversificado, de reactivação de tuberculose latente, pelo que, antes de iniciar terapêutica biológica, é imperativo proceder ao rastreio da tuberculose, em particular em países de elevada prevalência de tuberculose, como o nosso^{6, 10-14}.
- d) Deverá haver, idealmente, um intervalo entre a suspensão de um fármaco e o início de outro, para que as avaliações pré-tratamento (ex: gravidade da doença em *baseline* - salvaguardados os princípios éticos básicos - e teste da tuberculina), sejam efectuadas com rigor e não ainda sob efeito terapêutico e para que a “carga” imunossupressora seja minimizada. Nas situações em que não seja exequível fazer um período de *washout*, deverá ser tido em conta que os dados de segurança dos biológicos referem um risco aumentado para infecções, com a utilização concomitante de terapêuticas imunossupressoras.
- e) O perfil de segurança de todos os biológicos, actualmente disponíveis para o tratamento da psoríase, é favorável. Em termos gerais, os efeitos secundários ligeiros a moderados não implicam descontinuação definitiva (ou temporária) da terapêutica biológica. Contudo, existem situações em que a gravidade dos potenciais riscos implícitos exigem interrupção da terapêutica.
- f) As principais reacções adversas e contra-indicações são sobreponíveis no grupo dos anti-TNF α . O ustecinumab, o biológico mais recentemente introduzido, apresenta algumas diferenças em relação aos anti-TNF α no que respeita a reacções adversas e contra-indicações²⁻⁵. As reacções adversas descritas são as seguintes:
 - i. as reacções no local da injeção constituem as reacções adversas mais frequentes dos agentes biológicos¹⁵. As reacções perfusionais ao infliximab podem ocorrer, mas raramente são graves. Os casos de choque anafilático são excepcionais e, em geral, resolvem-se com redução da velocidade de perfusão e terapêutica sintomática. Podem detectar-se, também, anticorpos antinucleares, mas é muito raro observar-se um quadro clínico *lúpus-like*;
 - ii. podem desenvolver-se anticorpos contra qualquer dos anti-TNF α e contra o ustecinumab, nalguns casos associados a perda de resposta terapêutica²⁻⁵;

- iii. menos frequentes, mas mais preocupantes, são as infecções. As infecções mais frequentes são as das vias respiratórias superiores, rinite, bronquite e infecções das vias urinárias. As infecções graves incluem sépsis secundária a *Listeria monocytogenes* e *Histoplasma capsulatum*, casos de infecções graves a *Mycobacterium chelonae* e a *Legionella pneumophila* e raros casos de coccidioidomicose, criptococose, aspergilose, candidíase e pneumocistose¹⁶⁻²⁰;
 - iv. os doentes tratados com agentes biológicos têm um risco aumentado, em grau diversificado, de reactivação de tuberculose latente^{6,10,11}. Neste domínio, são particularmente frequentes as infecções extrapulmonares e disseminadas, de instalação rápida e precoce²¹;
 - v. os dados existentes até ao momento não são conclusivos, mas parece haver um aumento do risco para neoplasias, em particular linfoma (*Hodgkin* e LCCT) e cancro cutâneo^{10,22-24};
 - vi. foram notificados casos de início ou agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente, secundários à administração de anti-TNF α . Em relação ao ustecinumab, não parece haver aumento de eventos cardiovasculares *major* (enfarte agudo de miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral) nos ensaios clínicos, embora seja necessário um maior número de doentes expostos para se poder excluir, de modo definitivo, este risco²⁻⁵;
 - vii. foram reportados casos de doença neurológica desmielinizante, periférica ou central, incluindo esclerose múltipla, de início ou agravamento após terapêutica com agentes anti-TNF- α , pelo que estes fármacos são contra-indicados em doentes com antecedentes ou com familiares de 1º grau com história de doenças desmielinizantes²⁵. Este problema não se coloca com o ustecinumab, o qual foi bem tolerado em doentes com esclerose múltipla.
- g) Tendo em consideração a relação custo/efectividade na obtenção do PASI 75, na fase de indução de remissão da psoríase em placas moderada/grave, os estudos realizados para a recomendação dos esquemas terapêuticos de 1ª linha (ver I – NORMA) basearam-se em cálculos efectuados a partir dos preços em vigor, publicitados no catálogo de aprovisionamento da Administração Central do Sistema de Saúde/Relatório de Avaliação Prévia, do Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. e com desconto de 7,5% e tendo em consideração os dados dos RCM dos 4 biológicos. Todos os restantes esquemas posológicos (Anexo II) são desvantajosos em termos de custo/efectividade, devendo ser considerados, apenas, como alternativas aos acima indicados²⁶⁻³⁴. Nos doentes com peso superior a 100 kg ou 80 kg, respectivamente, para ustecinumab e infliximab, a relação custo/efectividade é desvantajosa (Anexo II).

III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- b) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- c) Enquanto não estiver concluída a parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma, os hospitais, ao abrigo do despacho n.º 17069/2011 do Secretário de Estado da Saúde, têm de monitorizar os seguintes indicadores de avaliação:
 - i. % de doentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com medicamentos biológicos, de entre todos os doentes diagnosticados com psoríase, no ano;
 - ii. % de doentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com medicamentos sistémicos clássicos (metotrexato, ciclosporina, acitretina) e/ou fototerapia, de entre todos os doentes diagnosticados com psoríase, no ano;
 - iii. % de doentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com associação de medicamentos biológicos e medicamentos sistémicos clássicos e/ou fototerapia, de entre todos os doentes diagnosticados com psoríase, no ano;
 - iv. % de doentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com adalimumab, etanercept, infliximab ou ustecinumab (estratificado por agente biológico), de entre todos os doentes medicados com agentes biológicos, no ano;
 - v. custo médio de tratamento de doentes com psoríase em placas moderada ou grave sob medicamentos biológicos em monoterapia, no ano;
 - vi. custo médio de tratamento de doentes com psoríase crónica em placas moderada ou grave sob medicamentos sistémicos clássicos e/ou fototerapia, no ano.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- a) A psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele de base genética e imunológica, acompanhada de inflamação sistémica, pelo que se associa, frequentemente, a múltiplas comorbilidades.
- b) Muitos dos doentes com formas moderada ou grave encontram-se sub-tratados, recorrendo apenas a agentes tópicos, submetendo-se a padrões de vida caracterizados por exclusão e inadequação social, absentismo laboral e sub-rendimento profissional. O controlo do processo inflamatório e a detecção precoce e correcção atempada das co-morbilidades são essenciais para garantir um estado de qualidade de vida e de saúde.
- c) O conhecimento mais aprofundado sobre a patogénese da psoríase possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da

doença. Estes fármacos, denominados biológicos ou biotecnológicos, foram sujeitos a inúmeros estudos com vista a investigar a sua eficácia, tolerabilidade e segurança no tratamento da psoríase, que demonstraram a sua eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada/grave e na psoríase artropática/artrite psoriática, com perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade.

- d) A experiência clínica com os agentes biológicos, contudo, é relativamente limitada em relação às terapêuticas sistémicas convencionais da psoríase, não se conhecendo completamente o seu perfil de segurança a longo-prazo e os seus custos financeiros são muito elevados. Deste modo, torna-se fundamental definir quais os doentes a que se destinam, quem os deve prescrever e como deve ser feita a selecção e monitorização dos doentes com psoríase em placas submetidos a terapêutica com biológicos.
- e) As sociedades científicas nacionais e internacionais na área da Dermatologia, no âmbito do que foi anteriormente exposto, têm vindo a emitir *guidelines* sobre o uso de agentes biológicos em doentes com psoríase em placas moderada/grave^{1,6,8-11,35-39}.

A presente Norma clínica reflecte os conhecimentos disponíveis à data da sua elaboração, tendo sido baseadas em linhas de orientação publicadas por grupos especializados (S3, BAD, APF e Normas de Boa Prática Portuguesas³⁹). No entanto, na sua aplicação prática, há que salvaguardar casos e doentes com características e necessidades especiais, desde que devidamente fundamentadas nos processos clínicos dos doentes.

- f) A intervenção terapêutica na psoríase crónica em placas, moderada ou grave, tem como objectivos reduzir significativamente a extensão e a gravidade da inflamação cutânea (delta PASI > ou = 75), melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde (delta DLQI < ou = 5) e controlar e reverter as co-morbilidades associadas. Os objectivos terapêuticos terão, naturalmente, de ser aferidos às características do doente específico, incluindo idade, género, actividade profissional, padrão topográfico ou evolutivo da doença e co-morbilidades.
- g) Com base na experiência colhida e na ausência de biomarcadores específicos da afeição, consideram-se o PASI ou o BSA como os marcadores clínicos de maior relevo para a categorização à entrada e para a monitorização da resposta terapêutica. O DLQI revelou-se, por outro lado, um instrumento fiável e sensível para avaliar a extensão do impacto psicossocial da doença.

V – APOIO CIENTÍFICO

- a) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- b) Maria Manuela Selores e Paulo Filipe (coordenação científica), Elisabete Melo Gomes (coordenação executiva), Gabriela Marques Pinto, Rui Tavares Bello e Tiago Torres.
- c) A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- d) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.

- e) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- f) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

BSA	<i>Body Surface Area</i> (percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase)
DLQI	Índice Dermatológico de Qualidade de Vida
LCCT	Linfoma Cutâneo de Células T
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (Índice de gravidade e extensão da psoríase)
PUVA	Psoraleno e ultravioleta A
RCM	Resumo das Características do Medicamento
TNFα	Factor de necrose tumoral alfa
IL12	Interleucina 12
IL23	Interleucina 23
UVB	Ultravioleta B

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol* 2009; 23(Suppl.2):5-70.
2. Resumo das Características do Medicamento: Adalimumab (HUMIRA®).
3. Resumo das Características do Medicamento: Etanercept (ENBREL®).
4. Resumo das Características do Medicamento: Infliximab (REMICADE®).
5. Resumo das Características do Medicamento: Ustekinumab (STELARA®).
6. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological intervention in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153:486-97.
7. Dubertret L. Patient-based medicine. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 20(Suppl. 2):73:76.
8. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009; 161:987-1019.
9. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris, Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9 (Suppl. 2): S1–S95).
10. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al: German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299:111-38.
11. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1: Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:826-50.
12. Doherty SD, Van Voorhees AV, Lebwohl MG, et al: National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(2):209-17.

13. Perlmutter A, Mittal A, Menter A: Tuberculosis and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol.* 2009; 160:8-15.
14. Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC: Quantiferon –TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor α therapy. *Br J Dermatol.* 2008; 158(5):1137-8.
15. Zeltser R, Valle L, Tanck C, et al: Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumour necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol.* 2001; 137:893-9.
16. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al: *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:319–24.
17. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al: Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2565-70.
18. Bresnihan B, Cunnane G: Infections complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29:185-202).
19. Adenis-Lamarre,E; Kostrzewa,E.: Infection cutanée à *Mycobacterium chelonae* au cours d'un traitement par anti-TNF. *Ann Dermatol Venereol*,2009;136:811-814.
20. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270977.htm>.
21. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al: Granulomatous infection diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-5).
22. Adams AE, Zwicker J; Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, et al. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alpha blockage. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:660-2.
23. Fulchiero GJ Jr, Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(Suppl):S65-7.
24. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:953-6.
25. Sicotte NL, Voskuhl RR: Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001; 57:1885-8.
26. 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.* 2008; 58(1):106-15.
27. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *B J Dermatol.* 2008; 158:558-66.
28. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med.* 2003; 349:2014–22.
29. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, 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.* 2005; 152:1304–12.
30. Van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, et al. 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; 159(5): 1177-85.

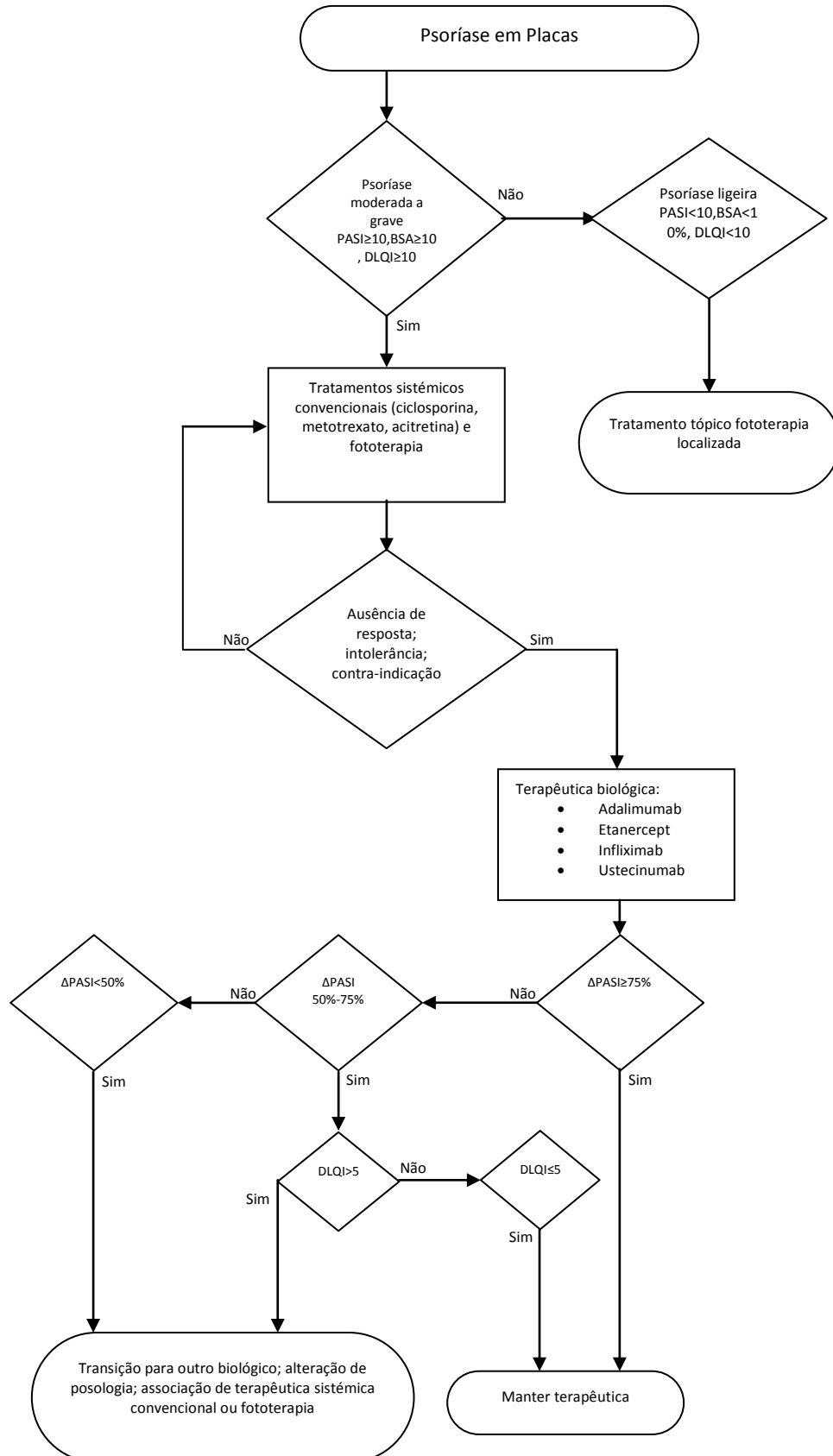
31. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 2005; 366:1367-74.
32. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Guzzo CA, Baker D, Wu Y, Bala M, et al: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2004; 51:534-42.
33. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al: Efficacy and safety of ustecinumab, 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; 371:1665-74.
34. Papp KA, Langley RG, Lebwohl, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustecinumab, 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; 371:1675-84.
35. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2: Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58:851-64.
36. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis topical therapies. J Am Acad Dermatol 2009; 60:643-59.
37. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009; 61:451-85.
38. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines for the care of the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol. 2011; 65(1): 137-74.
39. Marques Pinto G e Filipe P. Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas em idade não pediátrica com biológicos. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia 2011; 69 (4): 531-553.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

Quadro 1: Estudo de custo-efetividade.

	Preço por unidade	Cut-off indução (semanas)	Custo por doente (indução)	Eficácia PASI 75 (indução)	Placebo	Custo por PASI 75	Custo de tratamento (1º ano)	Custo de tratamento 2º ano	Custo de tratamento (2 anos)	Fonte (eficácia)
Adalimumab 40mg EOW	471,87	16	4.246,83 €	70,9	6,5	6.594,45	13.212,36 €	12.268,62 €	25.480,98 €	Eficácia semana 12: REVEAL ¹
		16	4.246,83 €	79,6	18,9	6.996,42				Eficácia semana 16: CHAMPION ²
Etanercept 25mg BIW	109,52	12	2.409,44 €	34	4	8.031,47	11.390 €	11.390 €	22.781 €	Eficácia semana 12: LEONARDI ³
		12		34	3	7.772,39				Eficácia semana 12: PAPP ⁴
Etanercept 50mg EW	219,05	12	2.409,55 €	37,5	2,2	6.825,92	11.390 €	11.609,65 €	23.000,25 €	Eficácia semana 12: VAN DE KERKHOFF ⁵
Etanercept 50mg BIW 12 semanas /50 mg EW	219,05	12	4.819,10 €	49	4	10.709,11	14.238,25 €	11.390 €	25.628,85 €	Eficácia semana 12: LEONARDI ³
		12		49	3	10.476,30				Eficácia semana 12: PAPP ⁴
* Infiximab 5mg/Kg	449,98	14	5.399,76 €	80,4	2,6	6.940,57	14.399,36 €	10.799,52 €	25.198,88 €	Eficácia semana 10: EXPRESS ⁶
		14		87,9	5,9	6.585,07				Eficácia semana 10: SPIRIT ⁷
Ustecinumab 45mg	2.815,82	28	8.447,46 €	71	3	12.422,74	16.894,82 €	11.263,28 €	28.158,20 €	Eficácia semana 28: PHOENIX 1 ⁸
				79		11.263,28*				
		28		70	4	12.799,18				Eficácia semana 28: PHOENIX 2 ⁹
				76		11.732,58*				
Ustecinumab 90mg	2.815,82	28	16.894,92 €	79	3	22.230,16	33.789,84 €	22.526,56 €	56.316,40 €	Eficácia semana 28: PHOENIX 1 ⁸
				81		21941,45*				
		28		79	4	22.526,56				Eficácia semana 28: PHOENIX 2 ⁹
				81		21941,45*				

* Valor calculado atendendo à estratificação ponderal dos doentes (peso < 100 kg)

Notas do anexo: O custo de perfusão considerado para infliximab é de 24,26 € por sessão.

A análise do custo por PASI 75 teve em conta os estudos de fase III apresentados nos RCMs de cada medicamento.