

NÚMERO: 065/2011  
DATA: 30/12/2011  
ATUALIZAÇÃO: 28/10/2014

---

ASSUNTO: Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos no Doente Adulto  
PALAVRAS-CHAVE: Psoríase, Agentes Biológicos  
PARA: Médicos do Sistema de Saúde  
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

---

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

## NORMA

1. A indicação para a utilização de fármacos denominados agentes biológicos, na psoríase, está restrita a utentes em que a terapêutica convencional (metotrexato, ciclosporina, retinoides e fototerapia) não foi eficaz, por ausência de resposta, intolerância ou contra-indicação (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I<sup>1-5</sup>).
2. A terapêutica com agentes biológicos na psoríase deve ser prescrita e monitorizada em consultas especializadas por dermatologistas com experiência no diagnóstico, avaliação, monitorização e tratamento de psoríase e com experiência na utilização deste tipo de fármacos (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I<sup>1,6</sup>).
3. O utente ou o seu representante legal deve ser informado e esclarecido sobre os benefícios e riscos do tratamento com agentes biológicos.
4. São candidatos a terapêutica biológica os adultos com psoríase em placas moderada ou grave definida por (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I<sup>1,6</sup>):
  - a) Índice de gravidade e extensão da psoríase (*Psoriasis Area and Severity Index* - PASI) igual ou superior a 10; OU
  - b) Envolvimento igual ou superior a 10% da superfície cutânea (percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase - *Body Surface Area* - BSA); E
  - c) Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) superior a 10; E
  - d) A doença deve ter sido grave, pelo menos, nos últimos 6 meses e refratária a tratamento sistémico convencional instituído, devendo observar-se, pelo menos, um dos seguintes critérios clínicos:
    - i. Utentes 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;

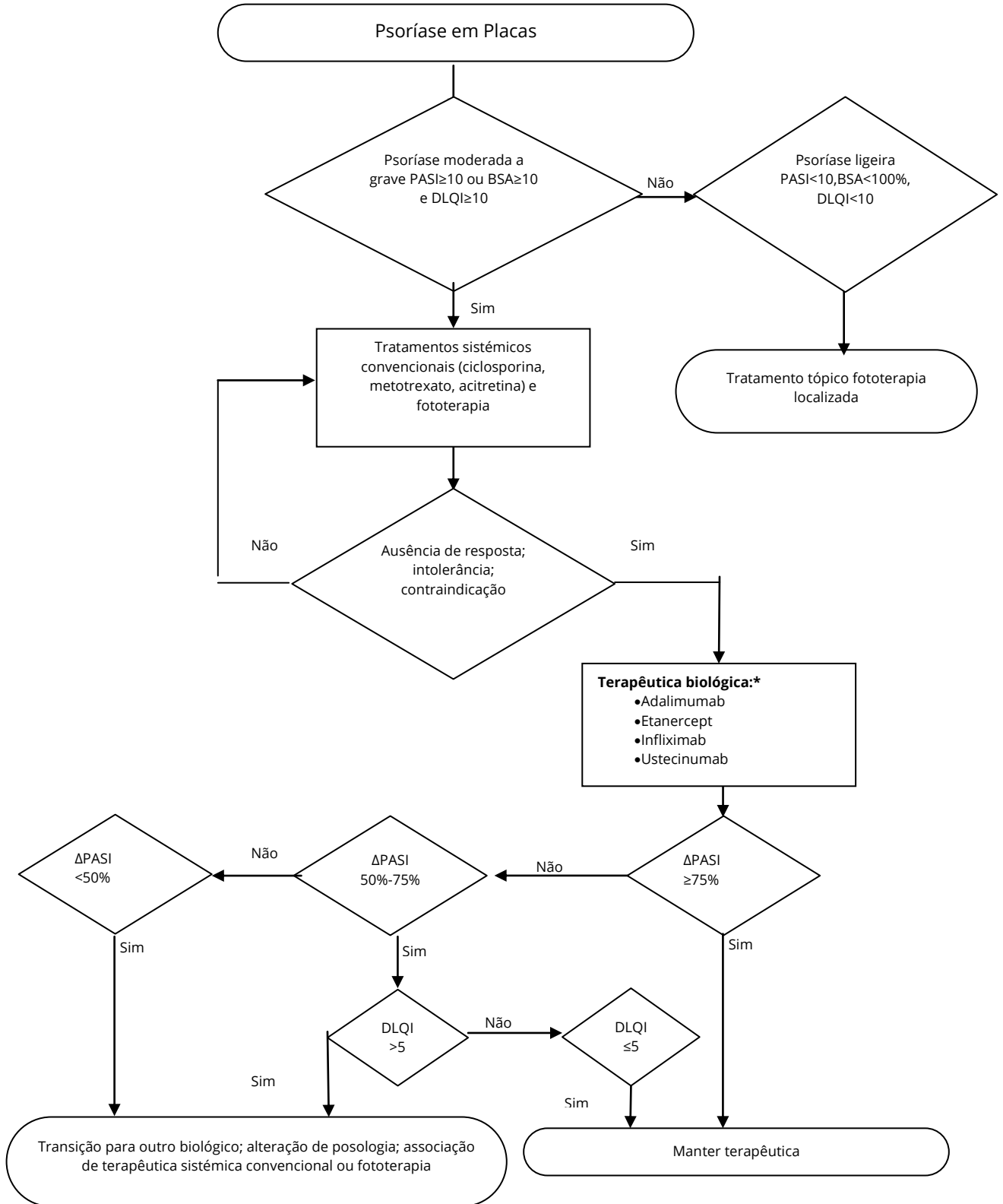
- ii. Utentes que são ou foram intolerantes a terapêuticas sistémicas convencionais;
  - iii. Utentes que são ou que se tornaram não respondedores a terapêuticas sistémicas convencionais: ciclosporina (2,5-5 mg/kg/dia), metotrexato (15 a 30 mg/semana), e PUVA (Psoraleno e ultravioleta A), ou fototerapia 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); considera-se não respondedor aos agentes convencionais o utente que regista uma diminuição inferior a 50% no PASI e/ou menor que 5 pontos no DLQI, após, pelo menos, 3 meses de terapêutica sistémica convencional.
  - iv. Utentes que apenas se conseguem controlar em regime de internamento, com terapêuticas sistémicas convencionais;
  - v. Utentes com patologias associadas ou comorbilidades significativas, que limitem ou contraindiquem o uso de agentes sistémicos, como a ciclosporina, o metotrexato e a acitretina;
  - vi. Utentes com formas instáveis muito graves de psoríase (acrodermatite contínua de *Hallopeau*, eritrodermia e psoríase pustulosa generalizada) – indicações “off-label”<sup>6</sup>;
  - vii. Utentes com psoríase artropática com envolvimento cutâneo significativo.
5. Antes de se iniciar terapêutica biológica, é imperativo proceder-se ao rastreio da tuberculose (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I<sup>1,6,7</sup>).
  6. A utilização de agentes biológicos está contraindicada nas seguintes situações clínicas<sup>6</sup>:
    - a) Tuberculose ativa;
    - b) Infeção por vírus da hepatite B e vírus de imunodeficiência humana;
    - c) Insuficiência cardíaca congestiva NYHA Classe III/IV (agentes anti-TNF $\alpha$ );
    - d) Gravidez e aleitamento;
    - e) Infeção grave ativa.
  7. Deve haver um intervalo (período de *washout* – 5 vezes a semi-vida do fármaco), 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<sup>1-5</sup>).
  8. Nos utentes que cumpram os critérios para tratamento com agentes biológicos, os fármacos recomendados e aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como intervenção de primeira linha, são os anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, etanercept e infliximab) e o anti-IL12/IL23 (ustecinumab) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação<sup>8,9</sup>).
  9. Deve ser ponderada a seleção dos agentes biológicos com base na necessidade clínica do utente, bem como na análise rigorosa dos riscos e benefícios de cada agente, no contexto individual de cada utente, de acordo com os seguintes critérios<sup>9,10</sup>:



- a) Em utentes que necessitem de um controlo rápido da doença, adalimumab, infliximab ou ustecinumab podem ser considerados como primeira escolha, com base no rápido início de ação e elevada possibilidade de atingir um PASI 75 em 3 meses (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2,4,5</sup>;
  - b) Em utentes 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)<sup>8,9,11,12</sup>;
  - c) Em utentes com psoríase instável ou pustular generalizada, ainda que com base em evidência limitada, o infliximab é efetivo nestas situações clínicas (*off-label*) e, como tal, poderá ser considerado como primeira escolha (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)<sup>1,8,9,12</sup>;
  - d) Em utentes com psoríase eritrodérmica, psoríase ou pustulose palmo-plantar, acrodermatite continua de *Hallopeau* ou psoríase ungueal consideradas graves, refratárias e/ou intolerantes a terapêuticas sistémicas clássicas poderá ser considerada a terapêutica biológica "*off-label*" (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)<sup>1,8,9,12</sup>;
  - e) Em utentes 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 utentes com psoríase em placas, poderá ser considerada a terapêutica anti-TNF $\alpha$  (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2-4</sup>;
  - f) Em utentes que não respondem a um agente biológico (falência primária, definida por falta de resposta nos períodos de tratamento indicados no ponto 9 da presente Norma, ou secundária definida por perda de resposta após um período inicial de resposta), ou que não o toleram ou quando se torna contraindicado pode ser considerado um segundo agente biológico (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)<sup>8,9,11,12</sup>.
10. Deve ser ponderada a prescrição de agentes biológicos em utentes com psoríase em placas, com base na relação custo-efetividade, sendo os fármacos apresentados por ordem alfabética (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I):
- a) Adalimumab (administração de 80 mg na semana 0 e 40 mg nas semanas 1 e depois de duas em semanas; se o utente não responder até às 16 semanas deve ser considerada a descontinuação do adalimumab<sup>2</sup>;
  - b) Etanercept 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg por semana durante 12 semanas, seguidas, se necessário, por 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg por semana. O tratamento deve continuar até ser alcançada a remissão até às 24 semanas. O tratamento deve ser descontinuado se não ocorrer resposta após 12 semanas de tratamento<sup>3</sup>;
  - c) Infliximab 5 mg/kg (peso entre 70-80 kg) administração às semanas 0, 2, 6, e depois de oito em oito semanas; se o utente não responder dentro de 14 semanas (i.e. após a administração de 4 doses), não deve ser administrado tratamento adicional com infliximab<sup>4</sup>;

- d) Ustecinumab 45 mg, peso inferior ou igual a 100 kg (administração às semanas 0, 4, e depois a cada 12 semanas); se o utente não responder dentro de 28 semanas deve ser equacionada a suspensão do ustecinumab<sup>5</sup>.
11. Todos os restantes esquemas posológicos são desvantajosos em termos de custo-efetividade, devendo ser considerados, apenas, como alternativas aos acima indicados, em caso de não resposta terapêutica (Anexo I, quadro1).
12. A avaliação da eficácia do tratamento deve ser realizada, devendo observar-se, os seguintes resultados<sup>11</sup>:
- a) Uma redução de 75 % no PASI relativamente ao início do tratamento (PASI 75); ou
  - b) Uma redução de 50 % no PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) relativamente ao início do tratamento.
13. A interrupção da terapêutica, pela gravidade dos potenciais riscos implícitos, deve ser efetuada nas seguintes situações clínicas (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)<sup>2-4,5,8,11-12,;</sup>
- a) Infecção “de novo”, durante a terapêutica biológica
  - b) Cirurgia *major* programada;
  - c) Diagnóstico de neoplasia maligna;
  - d) Gravidez e aleitamento.
14. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

15. O algoritmo clínico



\* Por ordem alfabética

16. O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica da Norma "Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos no Doente Adulto"				
Unidade: .....				
Data: __/__/__		Equipa Auditora:		
1: Avaliação Diagnóstica				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência da informação e esclarecimento do utente e representante legal sobre os benefícios e riscos do tratamento com agentes biológicos				
Existe evidência de que os agentes biológicos são prescritos no utente em que a terapêutica convencional não foi eficaz ou houve contra-indicação ou intolerância				
A prescrição é efetuada por médicos dermatologistas com experiência comprovada				
Existe evidência de que o rastreio da tuberculose é efetuado antes do início do tratamento, de acordo com as orientações nacionais				
<b>Sub-Total</b>	0	0	0	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	0%			
2: Tratamento Farmacológico				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
A seleção do utente submetido ao tratamento com agentes biológicos está de acordo com a indicação da Norma				
Existe evidência de que os agentes biológicos não são prescritos a doentes com tuberculose ativa, infeção por vírus da hepatite B, C e vírus de imunodeficiência humana (VIH), doença desmielinizante, insuficiência cardíaca congestiva NYHA Classe III/IV (agentes anti TNF $\alpha$ )				
A interrupção da terapêutica convencional e o início dos agentes biológicos está de acordo com a presente Norma				
A seleção dos agentes biológicos de primeira linha e segunda linha está de acordo com a presente Norma				
A prescrição de agentes biológicos é ponderada com base na relação custo efetividade de acordo com a presente Norma				
Existe evidência da interrupção da terapêutica nas situações clínicas: infeção "de novo" durante a terapêutica biológica, cirurgia maior programada, diagnóstico de neoplasia maligna e gravidez e aleitamento.				
<b>Sub-Total</b>	0	0	0	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	0%			
3: Avaliação do Tratamento				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a monitorização do tratamento é efetuada				
Existe evidência da avaliação da redução percentual no <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI) de 75% ou 50% e uma redução de 5 pontos no Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI), relativamente ao início do tratamento				
<b>Sub-Total</b>	0	0	0	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	0%			

**Avaliação de cada padrão:**  $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

17.A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 30/12/2011 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

18.O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

## TEXTO DE APOIO

### Conceitos, definições e orientações

- A. Os fármacos e agentes físicos utilizados no tratamento convencional da psoríase, incluindo metotrexato, ciclosporina, retinoides e fototerapias, possuem graus diversos de eficácia. As principais limitações destas terapêuticas clássicas são os efeitos secundários, nomeadamente a toxicidade e as interações medicamentosas.
- B. Os avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, direcionadas especificamente para neutralizar os mediadores que estão na sua génese – as chamadas terapêuticas biológicas, que provaram ser eficazes na redução do PASI (redução em 75%), BSA e DLQI em relação ao valor prévio ao início da terapêutica<sup>2-5</sup>.
- C. Os utentes tratados com agentes biológicos têm um risco aumentado, em grau diversificado, de reativação de tuberculose latente (adalimumab e infliximab > etanercept > ustecinumab), pelo que, antes de iniciar terapêutica biológica, é imperativo proceder ao rastreio da tuberculose, em particular em países de elevada prevalência de tuberculose, como Portugal<sup>6, 7, 12-16</sup>.
- D. Deverá haver, idealmente, um intervalo (*washout* - 5 vezes a semivida do fármaco) 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 efetuadas 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 infeções, com a utilização concomitante de terapêuticas imunossupressoras.
- E. O perfil de segurança de todos os biológicos, atualmente 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 reações adversas e contraindicações são sobreponíveis no grupo dos anti-TNF $\alpha$ . O ustecinumab, o biológico mais recentemente introduzido, apresenta algumas diferenças em relação aos anti-TNF $\alpha$  no que respeita a reações adversas e contraindicações<sup>2-5</sup>. As principais reações adversas descritas são as seguintes:
- 1) Reações locais: As reações no local da injeção constituem as reações adversas mais frequentes dos agentes biológicos<sup>17</sup>. As reações perfusionais ao infliximab podem ocorrer, mas raramente são graves, resolvendo-se em geral com redução da velocidade de perfusão e terapêutica sintomática. Os casos excecionais de choque anafilático a qualquer dos agentes biotecnológicos justificam, pelo contrário a sua interrupção, a instituição de terapia apropriada

- e a sua suspensão definitiva com substituição por outro agente. Podem detetar-se, também, anticorpos antinucleares, mas é muito raro observar-se um quadro clínico *lúpus-like*;
- 2) Fenómenos imunológicos/imunogenicidade: Podem desenvolver-se anticorpos contra qualquer dos agentes biológicos, com frequência e intensidade diversificada. O significado biológico deste fenómeno permanece incerto, mas parece associar-se, na maioria dos casos, a diminuição da eficácia e menor biodisponibilidade, especialmente no caso de formação de anticorpos neutralizantes. No caso do etanercept, estes anticorpos parecem ser não-neutralizantes e podem não se associar a diminuição da eficácia<sup>2-5</sup>;
  - 3) Infeções: As infeções mais frequentes são as das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias. As principais infeções graves são causadas por *Listeria monocytogenes*, *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium chelonae*, e *Legionella pneumophila*; também têm sido descritos raros casos de coccidioidomicose, criptococose, aspergilose, candidíase e pneumocistose<sup>18-22</sup>;
  - 4) Tuberculose: Os utentes tratados com agentes biológicos têm um risco aumentado, em grau diversificado (adalimumab e infliximab > etanercept > ustecinumab), de reativação de tuberculose latente<sup>6,7,10,13</sup>. Neste domínio, são particularmente frequentes as infeções extrapulmonares (em 50% dos casos) e disseminadas, de instalação rápida e precoce<sup>23</sup>;
  - 5) Neoplasias: 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<sup>10,24,25</sup>;
  - 6) Doença cardiovascular: Foram notificados casos de início ou agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente, secundários à administração de anti-TNF $\alpha$ , estando contraindicada a utilização de anti-TNF $\alpha$  em doentes com insuficiência cardíaca classe III/VI da NYHA. Em relação ao ustecinumab, embora tenham sido relatados, não está comprovado um 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 utentes expostos para se poder excluir, de modo definitivo, este risco<sup>2-5,26</sup>;
  - 7) Doença neurológica desmielinizante: Foram reportados casos de doença neurológica desmielinizante, periférica ou central, incluindo esclerose múltipla, nevrite ótica, síndrome de Guillian-Barré, entre outras, de início ou agravamento após terapêutica com agentes anti-TNF $\alpha$ , pelo que a história de doença desmielinizante (ou de familiares de primeiro grau com doença desmielinizante) é uma contraindicação relativa para a utilização destes fármacos<sup>27,28</sup>. Este problema não se coloca com o ustecinumab, o qual foi bem tolerado em utentes com esclerose múltipla<sup>29</sup>.
- G. Tendo em consideração a relação custo/efetividade 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 (NORMA, ponto 9) basearam-se em cálculos efetuados 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 redução de preço de 7,5% e tendo em consideração os dados dos RCM dos 4 biológicos (os preços oficiais poderão não refletir os preços contratualizados entre as instituições e a indústria farmacêutica). Todos os restantes esquemas posológicos presentes no Anexo I são desvantajosos em termos de custo/efetividade, devendo ser considerados, apenas, como alternativas aos acima indicados<sup>30-38</sup>.

## 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 utentes com psoríase moderada ou grave encontram-se subtratados, 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 deteção precoce e correção atempada das comorbilidades 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 direcionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados biológicos ou biotecnológicos, foram sujeitos a 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. Além disso, os custos financeiros destas terapêuticas são muito elevados, pelo que se torna fundamental definir a seleção e a monitorização dos utentes com psoríase em placas submetidos a terapêutica com biológicos e limitar a prescrição a médicos com experiência no diagnóstico, avaliação, monitorização e tratamento de psoríase e com experiência na utilização deste tipo de fármacos no contexto de consultas especializadas.
- 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 utentes com psoríase em placas moderada/grave<sup>1,6,9-13,39-43</sup>.
- F. A presente Norma clínica reflete os conhecimentos disponíveis à data da sua elaboração, tendo sido baseadas em linhas de orientação publicadas por grupos especializados (S3 – *European Academy of Dermatology and Venerology, British Association of Dermatologists, American Academy of Dermatology* e Normas de Boa Prática Portuguesas<sup>43</sup>). No entanto, na sua aplicação prática, há que salvaguardar os utentes com características e necessidades especiais, desde que devidamente fundamentadas no respetivo processo clínico.

- G. A intervenção terapêutica na psoríase crónica em placas, moderada ou grave, tem como objetivos reduzir significativamente a extensão e a gravidade da inflamação cutânea (delta PASI  $\geq$  75), melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida - delta DLQI  $\leq$  5) e controlar e reverter as comorbilidades associadas. Os objetivos terapêuticos terão, naturalmente, de ser aferidos às características do utente específico, incluindo idade, género, atividade profissional, padrão topográfico ou evolutivo da doença e comorbilidades.
- H. 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:
- 1) Calculador de PASI: <http://pasi.corti.li/> ;
  - 2) Questionário DLQI português: <http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi-languages.html>.

## 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 parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Percentagem de utentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com medicamentos biológicos, de entre todos os doentes diagnosticados com psoríase, no ano:
    - a) Numerador: Número de utentes com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave em tratamento nesse ano com medicamentos biológicos x 100;
    - b) Denominador: Todos os utentes existentes nesse ano diagnosticados com psoríase.
  - 2) Percentagem de utentes 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:



- a) Numerador: Número de utentes com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave em tratamento nesse ano com metotrexato, ciclosporina ou a citretina x 100;
  - b) Denominador: Todos os utentes existentes nesse ano diagnosticados com psoríase.
- 3) Percentagem de utentes 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:
- a) Numerador: Número de utentes com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave em tratamento nesse ano com associação de medicamentos biológicos e medicamentos sistémicos clássicos e /ou fototerapia x 100;
  - b) Denominador: Todos os utentes existentes nesse ano diagnosticados com psoríase.
- 4) Percentagem de utentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com adalimumab, etanercept, infliximab ou ustecinumab (estratificado por agente biológico), de entre todos os utentes medicados com agentes biológicos, no ano:
- a) Numerador: Número de utentes com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave em tratamento nesse ano com adalimumab, etanercept, infliximab ou ustecinumab x 100;
  - b) Denominador: Todos os utentes existentes nesse ano com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave medicados com agentes biológicos.
- 5) Percentagem de utentes com psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com agentes biológicos, nos quais se obteve  $\Delta$  PASI  $\geq 75\%$  e/ou DLQI  $\leq 5$ , no ano:
- a) Numerador: Número de doentes com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave em tratamento com agentes biológicos nesse ano e em que se obteve  $\Delta$  PASI  $\geq 75\%$  e/ou DLQI  $\leq 5$  x 100;
  - b) Denominador: Todos os utentes existentes nesse ano com o diagnóstico de psoríase em placas moderada ou grave medicados com agentes biológicos.
- 6) Custo médio de tratamento de utentes com psoríase em placas moderada ou grave sob medicamentos biológicos em monoterapia, no ano:
- a) Numerador: Valor monetário do agente biológico em questão x o número de dias medicados durante esse ano;
  - b) Denominador: Número de utentes com psoríase em placas moderada a grave sob medicação nesse ano apenas com esse agente biológico.
- 7) Custo médio de tratamento de utentes com psoríase crónica em placas moderada ou grave sob medicamentos sistémicos clássicos e/ou fototerapia, no ano:
- (i) Numerador: Valor monetário da terapêutica sistémica clássica para psoríase e/ou fototerapia x o número de dias de medicação durante esse ano;

- (ii) Denominador: Número de utentes com psoríase em placas moderada a grave sob medicação nesse ano com medicamentos sistémicos clássicos e/ou fototerapia.

## Comité Científico

- A. A presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus colégios de especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A proposta científica da presente Norma foi elaborada por Maria Manuela Selores e Paulo Filipe (coordenação científica), Gabriela Marques Pinto, Rui Tavares Bello e Tiago Torres .
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

## Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Mário Carreira e Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

## Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas Clínicas emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

## Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
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
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa

IL12 Interleucina 12  
IL23 Interleucina 23  
UVB Ultravioleta B

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(Suppl. 2):1-70
- <sup>2</sup> Resumo das Características do Medicamento: Adalimumab (HUMIRA®).
- <sup>3</sup> Resumo das Características do Medicamento: Etanercept (ENBREL®).
- <sup>4</sup> Resumo das Características do Medicamento: Infliximab (REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®).
- <sup>5</sup> Resumo das Características do Medicamento: Ustekinumab (STELARA®).
- <sup>6</sup> Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. *British Association of Dermatologists guidelines for use of biological intervention in psoriasis 2009*. Br J Dermatol 2009; 161:987-1019.
- <sup>7</sup> Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. *Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update*. Acta Reumatol Port 2008; 33:77-85.
- <sup>8</sup> Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, et al. *S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris, Update 2011*. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (Suppl. 2): S1-104.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> Dubertret L. *Patient-based medicine and psoriasis*. Acta Dermatovenerol Croat 2010; 18:311-314
- <sup>11</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *The assessment and management of psoriasis. NICE clinical guideline 153*. October 2012. Disponível em <http://publications.nice.org.uk/psoriasis-cg153/guidance>.
- <sup>12</sup> Marques Pinto G, Filipe P. *Guidelines for high-quality use of biologic therapies in adults with plaque psoriasis*. Acta Med Port 2012; 25(2):125-41
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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. Doherty SD,
- <sup>15</sup> 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.

- <sup>16</sup> Perlmutter A, Mittaql A, Menter A. *Tuberculosis and tumour necrosis factor- 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.
- <sup>17</sup> Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC. *Quantiferon -TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor therapy.* Br J Dermatol 2008; 158(5):1137-8.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> Bresnihan B, Cunnane G. *Infections complications associated with the use of biologic agents.* Rheum Dis Clin North Am 2003; 29:185-202.
- <sup>22</sup> Adenis-Lamarre E, Kostrzewa E, Texier-Maugein J, Doutre MS. *Infection cutanée à Mycobacterium chelonae au cours d'un traitement par anti-TNF.* Ann Dermatol Venereol 2009; 136:811-4.
- <sup>23</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270977.htm>).
- <sup>24</sup> Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. *Granulomatous infection diseases associated with tumor necrosis factor antagonists.* Clin Infect Dis 2004; 38:1261-5.
- <sup>25</sup> Adams AE, Zwicker J, Curiel C, et al. *Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alpha blockage.* J Am Acad Dermatol 2004; 51:660-2.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. *Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:622-7.
- <sup>28</sup> Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. *Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy.* Autoimmunity Rev 2014; 13:54-8.
- <sup>29</sup> Seror R, Richez C, Sordet C, et al. *Pattern of demyelination occurring during anti-TNF-alpha therapy: a French national survey.* Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 868-74.
- <sup>30</sup> Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, et al. *Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study.* Lancet Neurol 2008; 7:796-804

- <sup>31</sup> Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial.* J Am Acad Dermatol 2008; 58:106-15.
- <sup>32</sup> Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. *Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION).* Br J Dermatol 2008; 158:558-66.
- <sup>33</sup> Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. *Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis.* N Eng J Med 2003; 349:2014-22.
- <sup>34</sup> Papp KA, Tying S, Lahfa M, 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.
- <sup>35</sup> Van de Kerkhof PC, Segaert S, 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.
- <sup>36</sup> Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. *Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial.* Lancet 2005; 366:1367-74.
- <sup>37</sup> Gottlieb AB, Evans R, Li S, 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.
- <sup>38</sup> Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).* Lancet 2008; 371:1665-74.
- <sup>39</sup> Papp KA, Langley RG, Lebwohl, et al. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2).* Lancet 2008; 371:1675-84.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> Menter A, Korman NJ, Elmets 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.
- <sup>42</sup> Menter A, Korman NJ, Elmets 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.
- <sup>43</sup> Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. *Guidelines for the care of the management of psoriasis and psoriatic arthritis.* J Am Acad Dermatol 2011; 65(1):137-74.
- <sup>44</sup> Marques Pinto G, 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.

## ANEXO

### Anexo I: Quadro

#### Quadro 1: Estudo de custo-efetividade

	Preço por unidade	Avaliação da 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	466,32	16	4.196,84 €	70,9	6,5	6.516,82 €	13.056,82 €	12.590,51 €	25.181,01 €	Eficácia semana 12: REVEAL <sup>1</sup>
		16	4.196,84 €	79,6	18,9	6.516,82 €	13.056,82 €	12.590,51 €	25.181,01 €	Eficácia semana 16: CHAMPION <sup>2</sup>
Etanercept 25mg BIW	109,52	12	2.409,44 €	34	4	8.031,47	11.390 €	11.390 €	22.781 €	Eficácia semana 12: LEONARDI <sup>3</sup>
		12		34	3	7.772,39				Eficácia semana 12: PAPP <sup>4</sup>
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 <sup>5</sup>
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 <sup>3</sup>
		12		49	3	10.476,30				Eficácia semana 12: PAPP <sup>4</sup>
* Infliximab 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 <sup>6</sup>
		14		87,9	5,9	6.585,07				Eficácia semana 10: SPIRIT <sup>7</sup>
Ustekinumab 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 <sup>18</sup>
				79		11.263,28*				Eficácia semana 28: PHOENIX <sup>29</sup>
Ustekinumab 90mg	2.815,82	28	16.894,92 €	70	4	12.799,18	33.789,84 €	22.526,56 €	56.316,40 €	Eficácia semana 28: PHOENIX <sup>18</sup>
				76		11.732,58*				Eficácia semana 28: PHOENIX <sup>29</sup>
Ustekinumab 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 <sup>18</sup>
				81		21.941,45*				Eficácia semana 28: PHOENIX <sup>29</sup>
Ustekinumab 90mg	2.815,82	28	16.894,92 €	79	4	22.526,56	33.789,84 €	22.526,56 €	56.316,40 €	Eficácia semana 28: PHOENIX <sup>18</sup>
				81		21.941,45*				Eficácia semana 28: PHOENIX <sup>29</sup>

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

Notas do anexo:

- Os preços por unidade de cada agente biológico são referentes à última atualização efetuada a 15-1-2014.
- Os preços oficiais poderão não refletir os preços contratualizados entre as instituições e a indústria farmacêutica.
- Nos casos de tratamento intermitente com etanercept o custo anual é inferior.
- 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 RCM de cada medicamento