Novos Biológicos para Psoríase

Ixekizumabe e guselkumabe

UNIMED BH - GATS e Clarice Petramale

Psoríase em placas

- Doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e, ocasionalmente, as articulações.
- Apresentação clínica variável e um curso recidivante. Estigma social e comorbidades.
- Acomete cerca de 2% da população mundial.
- Apresenta placas eritêmato-escamosas, bem delimitadas e de dimensões variáveis.
- As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas.
- Superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e na região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido.

Tratamento de controle

- Terapias locais: cremes de corticosteroides e análogos de vit. D e retinóides= 80% casos (leves)
- As terapias sistêmicas da psoríase estão indicadas para os casos moderados a graves = 20% (mãos, pés, face e mais de 5 a 10% da superfície corporal)
- incluem fototerapia, metotrexato, ciclosporina, apremilaste e agentes biológicos.
  - Anti- TNF: adalimumabe, etanercept, infliximabe e certolizumabe pegol.
  - Anti-interleucinas 12 e 23 (Anti IL-12 e IL23): ustekinumabe
  - Anti-interleucina 17 (Anti IL 17): anticorpos anti IL17 (secukinumabe, ixekimumabe) e anticorpos contra o receptor da IL 17: brodalumabe
  - Anticorpos anti interleucina 23 e 39 (Anti IL 23 e IL39): guselkumabe e tildrakizumabe

Contexto Brasil

- O PCDT da Psoríase no SUS inclui tratamento tópico, sistêmico e fototerapia
- Em 2013 a Conitec não recomendou a incorporação de biológicos
- Em 2018 a Conitec recomendou a incorporação de adalimumabe e ustequinumabe ou secukinumabe (1ª e 2ª linhas de biólogicos) considerados a eficácia e o custo de tratamento nos pacientes adultos que falharam ao tratamento sistêmico ou à 1ª linha de biologicos.
- Para crianças foi incorporado o etanercepte.
- Todos os fabricantes ofereceram descontos exceto para o infliximabe que não foi incorporado.
- A Conitec não avaliou os novos biologicos: certolizumabe (sem indicação em bula) ixekizumabe e guselkumabe já disponíveis no Brasil
- Previsão de oferta no SUS 2º semestre 2019 mediante PCDT atualizado.

No tratamento da Psoríase em placa resistente ao tratamento local e sistêmico

Os novos biológicos (Ixekizumabe e guselkumabe) são mais seguros e/ou mais efetivos que os biológicos mais antigos?

(etanercepte, adalimunmabe, ustequinumabe e secukinumabe)

Ixekizumabe

- Ixekizumabe: é um anticorpo monoclonal que inibe a interleucina 17 (IL17), ou seja, possui o mesmo mecanismo de ação que o secukinumabe.
- O ixekizumabe é apresentado em ampolas para uso subcutâneo e indicado no tratamento de adultos com psoríase em placas.
- Produzido pelo Laboratório Farmacêutico Elli Lilly do Brasil Ltda
- Nome comercial de Taltz®.
- **Registro na Anvisa: 1126001960062 / Processo: 25351.810931/2016-04**
- **Validade: 31/12/2022**

Guselkumabe

- Guselkumabe é um anticorpo monoclonal humano da classe das imunoglobulinas G (IgG) que se liga à interleucina 23 (IL-23) e bloqueia sua ligação aos receptores específicos.
- É produzido pelo Laboratório Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda para uso subcutâneo, com 100mg do produto ativo.
- O nome comercial é Tremfya®.
- **Registro na Anvisa:**
- Número: 1123634180011
- Classe terapêutica: imunossupressores
- Processo: 25351.177232/2017-01
- Validade: 31/03/2023

Estudos pivotais- Ixekizumabe

- Dois ensaios clínicos randomizados, ambos financiados pelo fabricante do ixekizumabe (Taltz®) reuniram 2570 portadores de psoríase moderada ou grave, que comprometia em média 27% da superfície corporal.
- Quarenta por cento dos pacientes incluídos nunca haviam recebido qualquer tipo de tratamento sistêmico e 9% já haviam recebido pelo menos um imunobiológico do tipo anti fator tumoral alfa, diferente do etanercepte.
- Três braços, no primeiro deles os pacientes recebiam um placebo, no segundo recebiam etanercept e no terceiro os pacientes recebiam o ixekizumabe.
- Após 12 semanas, uma proporção significativamente mais alta de pacientes que usaram o ixekizumabe não apresentava qualquer lesão psoriática ou apenas lesões mínimas (desfecho primário) de acordo com escalas clínicas comumente utilizadas para este fim (82% dos pacientes que usaram ixekizumabe versus 39% do grupo etanercepte e 5% no grupo placebo).
- Não há estudos que comparassem o ixekizumabe com o metotrexato ou outro agente não biológico de uso sistêmico.

Estudos pivotais - guselkumabe

- Estudo VOYAGE 1 e Voyage 2. ECR fase 3, semelhantes, com 3 braços, que incluíram adultos com psoríase em placas de moderada a grave.
- Nas 16 semanas após a randomização, o grupo guselkumabe participantes) foi comparado com o grupo que recebeu adalimumabe e placebo 2:2:1 e 2:1:1
- Após a 16ª semana, o grupo placebo passou a receber guselkumabe e observados até a 24ª semana. O Voyage 2 ampliou a observação até 48 semanas realizando wash out para adalimumabe e cross over a partir das 28ª semana
- O desfecho primário foi a proporção de pacientes que apresentaram melhora do IGA 1/0 e PASI 90 na 16ª semana.
- O guselkumabe foi superior ao placebo e ao adalimumabe em todos os desfechos analisados no Voayage 1.
- Placebo X Guselkumabe: IGA 0/1 (6,9% versus 85,1%) e PASI 90 (2,9% versus 73,3%) na 16ª semana.
- Guselkumabe X adalimumabe IGA 0/1 (85,1% versus 65,9%) e PASI 90 (73,3% versus 49,7%) na 16ª semana de tratamento.
- No Voyage 2 os resultados se repetiram de forma semelhante.

Novos Biólogicos para Psoríase: nicho de inovação

- Uma metanálise em rede (indireta) Cochrane de 2017 visou estabelecer um *ranking* de eficácia e segurança de diferentes tratamentos sistêmicos para a psoríase moderada ou grave.
- Há raras comparações diretas de agentes de uso sistêmico no tratamento da psoríase moderada ou grave.
- A Busca elegeu ECR que comparassem tratamentos sistêmicos para adultos (>18 anos) portadores de psoríase moderada ou grave em placas, associada ou não à artrite psoriática. Os estudos deveriam analisar comparações entre drogas ativas ou entre uma droga ativa e placebo.
- Foram incluídos 109 estudos, com 39.882 participantes, todos recrutados em hospital. A média de idade destes participantes era 44 anos. Na maioria dos estudos o grupo controle usou um placebo (67%). Apenas, 23% dos estudos eram comparações *head to head* e 10% continham múltiplos braços, ou seja, com um comparador ativo e um placebo.
- Todos os estudos incluídos limitaram-se à observação do desfecho ao período de indução, ou seja, o seguimento dos pacientes foi de 12 a 16 semanas após a randomização.
- Dos 109 estudos, 48 foram considerados detentores de alto risco de vieses; 38 foram classificados como detentores de risco indeterminado e apenas 23 estudos foram considerados de baixo risco de vieses.

Resultados da metanálise em Rede

- AS drogas ativas foram mais efetivas do que o placebo (PASI 90).
- Sendo os anti interleucina 17 e o guselkumabe (23) mais eficazes do que os agentes anti TNF alfa (infliximabe, adalimumabe e etanercept) no periodo estudado (até 16 semanas) mas não foram superiores ao certolizumabe.
- Quanto ao ranking de comparação INDIRETA (por meio de simulações repetidas) entre os novos medicamentos, o Ixekizumabe foi o mais eficaz em 32% das simulações:
    - Ixekizumabe (RR 32,45, IC95% 23,61 a 44,60)
    - Secukinumabe (RR 26,55, IC 95% 20,32 a 34,69)
    - Brodalumabe (RR 25,45, IC 95% 18,74 a 34,57)
    - Guselkumabe (RR 21,03; IC 95% 14,56 a 30,38)
    - Ustekinumabe (RR 19,91, IC 95% 15,11 a 26,23.
- Quanto à segurança não houve diferença entre os vários tratamentos sistêmicos, embora a descrição simplificada dos eventos adversos, em sua maioria.
- O metotrexato demonstrou o melhor perfil de segurança, com relação ao risco de eventos colaterais graves.

Conclusão

- Evidência de baixa qualidade: comparação indireta
- Estudos pivotais (patrocinados) 2 para cada medicamento: desenhos iguais
- Tempo de estudo muito curto: 16 semanas (indução variável (ataque) para cada droga pode interferir na eficácia no curto prazo)
- Perda do grupo controle e cross-over (ixekinumabe e guselkumabe)
- Populações de maior gravidade (hospitalizados ou ambulatoriais): este será o grupo a receber biologicos na vida real?
- Incerteza no longo prazo: eficácia e segurança
- Alto custo/ altíssimo impacto orçamentário (cerca de 3 x mais caros que os biologicos mais antigos)
- Não há estudos que demonstrem superioridade de um biólogico em relação a outro no longo prazo

Agências internacionais

- Nice e CADTH: incorporaram biológicos mais antigos e mais custo-efetivos para o tratamento de pacientes com psoriase em placa falhados à terapia convencional
- Incluiram suspensão do tratamento se o paciente não atingir PASI 75% ou mais na semana 12
- http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoriase.pdf

Recomendação

Em pacientes com Psoríase de placa, moderada a grave, resistente aos tratamentos locais e sistêmicos convencionais, a terapia biológica pode ser aplicável, considerados sempre os biológicos mais experimentados em vida real (segurança) e aqueles com menor custo de tratamento.

Se o paciente não atingir PASI 75% ou maior na semana 16 descontinuar o tratamento

Perguntas?