Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

UFMG Hospital das Clínicas Universidade Federal de Minas Gerais

Data: 20/01/2013

NTRR 05/2013

Medicamento	**X**
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante:

Desembargador Alyrio Ramos

Número do processo: 1.0145.12.082745-9/001

Impetrato: Secretaria de Saúde de Juiz de Fora

TEMA: Etanercept (Enbrel®) para tratamento de psoríase

Sumário

1. Resumo executivo 2
   1.1 Recomendação 2
2. Análise da solicitação 3
   2.1 Pergunta clínica estruturada. 3
   2.2 Contexto 3
   2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada 5
   2.4 Disponibilidade no SUS 5
   2.5 Preço do medicamento: 6
3. Resultados da Revisão da literatura 7
4. Referências 11

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

“Encaminho, anexas, cópias de receita e de atestado médicos relativos ao paciente com diagnóstico de PSORÍASE e que reivindica o fornecimento de "Etanercepte 50 mg" (1 frasco por semana).

Solicito parecer sobre a adequação dos fármacos, seus preços, existência ou não de medicamento e/ou tratamento alternativos fornecidos pelo SUS, prazo para utilização e demais observações julgadas necessárias”.

1.1 RECOMENDAÇÃO

Faltam estudos que comparem o etanercepte com outras terapias para a psoríase moderada a grave. Portanto não é possível dizer se ele é melhor que qualquer outro medicamento.

Os estudos mostram que mesmo com o uso do etanercepte a maioria dos pacientes apresenta recorrência das lesões em até seis meses após a suspensão do tratamento. Os efeitos adversos são potencialmente sérios, principalmente com o uso prolongado.

Os pacientes candidatos ao uso desse medicamento, provavelmente o farão por longo período, dada a cronicidade da doença. Não há estudos avaliando o uso desse medicamento em longo prazo.

Portanto, posto que não se sabe se o medicamento é melhor que outros disponíveis e não se sabe sobre o perfil de segurança em longo prazo do medicamento, esse tratamento só deve ser oferecido para pacientes que já esgotaram todas as outras possibilidades terapêuticas, propostas pelo Consenso Nacional sobre tratamento da Psoríase. Pela descrição dos tratamentos já realizados pelo paciente, disponível no relatório enviado, essas alternativas não foram esgotadas.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portador de psoríase

Intervenção: Etanercepte (Enbrel®)

Comparação: Metotrexato, acitretina, ciclosporina, fototerapia com ultravioleta.

Desfecho: Melhora dos sintomas.

2.2 CONTEXTO

Segundo o relatório médico, trata-se de paciente de 19 anos, portador de psoríase há 9 anos. Já fez uso de dapsona e metotrexate, apresentando agravamento do quadro com surgimento de lesões em todo o corpo o que ocasiona problemas psicossociais e profissionais. Recomenda o uso de etanercepte 50 mg, um frasco por semana, por tempo indeterminado.

Psoríase em placa é a forma mais comum da doença em crianças e em adultos. As placas geralmente se localizam nos cotovelos, joelhos, região lombar, couro cabeludo e face. A idade de aparecimento é variável, com pico em torno dos sete anos. Cerca de 30% das crianças afetadas têm resolução espontânea enquanto 30% ainda apresentam placas após os 15 anos.

A psoríase não tem cura, portanto a conduta mais apropriada é iniciar o tratamento com cremes emolientes, na falha desses, podem ser usados corticoides tópicos por curtos períodos de tempo. Quando necessário um tratamento sistêmico, esses devem ser vistos com cuidado. Fototerapia com ultravioleta (PUV), que consiste na exposição do corpo à luz ultravioleta controlada, é muito eficaz para indivíduos com a forma extensa e refratária da doença. Banho de sol é uma alternativa a esse tratamento. Entretanto, não se pode excluir o risco de câncer de pele com essas terapias.

Várias drogas, como acitretina, metotrexate, ciclosporina e etanercepte são usados para o tratamento da forma moderada e grave dessa doença, apesar da frágil literatura sobre o efeito desses medicamentos. Todos eles oferecem riscos para importantes efeitos adversos e só devem ser utilizados em casos muito graves.[1]

Pelo Consenso Brasileiro de Psoríase, 2009[a] [2] o paciente deve iniciar o tratamento da psoríase moderada a grave pela Fototerapia e em caso de falha, passar para medicamentos sistêmicos (Metotrexato, Acitretina, Ciclosporina) antes de iniciar a terapia com medicamentos biológicos.[3]

A acitretina, um derivado da vitamina A, pode afetar o metabolismo ósseo. O metotrexato é tóxico para o fígado, mesmo em baixas doses. A ciclosporina, que não é indicada para o tratamento de crianças, é altamente toxica para os rins. O etanercepte parece melhorar metade das crianças tratadas com ele, mas os indivíduos retornam ao mesmo quadro em até seis meses após a suspensão do tratamento. Com o uso desse medicamento há risco aumentado para infecções e linfoma.

Em síntese, os tratamentos disponíveis para a psoríase moderada ou grave apenas aliviam sintomas e não modificam o curso da doença. É recomendável

---

[a] - Consenso Brasileiro de Psoríase – Algoritmo para tratamento da psoríase moderada a grave.[2]

A não-resposta ao metotrexato, deve ser avaliada, após 4 a 6 semanas de uso, enquanto a não-resposta à acitretina, somente após 3 meses de uso. A ciclosporina, pela sua toxicidade renal, não deve ser empregada em tratamentos a longo prazo. Ela é muito útil no resgate de pacientes com rebote da doença – seja na vigência de tratamentos tradicionais, seja na interrupção de agentes imunobiológicos.

que se utilize sempre o tratamento menos agressivo possível, considerando que todas as terapias disponíveis apresentam risco para efeitos adversos graves.

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome químico do medicamento: Etanercepte

Nome comercial: Enbrel ®, Enbrel PSF®

Fabricante: Wyeth.

Registro na ANVISA e Indicações de Bula (Anexo 1)
Enbrel – Registo 25351201414200275, vencimento 03/2013
Enbrel PFS – Registro 25351.003992/2007-52 vencimento 05/2014

Indicação de bula[b], entre outras, consta a indicação para tratamento da psoríase em placas, em pacientes inadequadamente controlados ou intolerantes à terapia sistêmica ou fototerapia, na dose de 50 mg/semana, com injeção subcutânea. O uso deve ser descontinuado se o paciente não apresentar melhora após 12 semanas (Bula aprovada pela ANVISA em 14/11/2012).
Etanercepte é um imunobiológico, com forte atividade imunossupressora. Liga-se a uma substância conhecida como TNF (fator de crescimento tumoral) bloqueando sua atividade e reduzindo a dor e a inflamação associadas à artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase crônica.

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Não

[b] Bula do medicamento, disponível em: https://www.google.com.br/webhp?sourceid=chrome-instant&rlz=1C1WZPD_pt-BRBR385BR393&ion=1&ie=UTF-8#hl=pt-BR&tbo=d&rlz=1C1WZPD_pt-BRBR385BR393&sclient=psy-ab&q=enbrel+pfs&oq=enbrel+pfs&gs_l=serp.3..0l2.322444.330206.0.331484.23.16.7.0.0.0.532.4634.0j5j4j5j1j1.16.0...0.0...1c.1.H6-rFsmyPMA&pbx=1&bav=on.2,or.r_gc.r_pw.r_cp.r_qf.&fp=d027d245505a0208&ion=1&biw=1309&bih=665, acesso em 20/01/2013

Existe diretriz de utilização no SUS?

Não. O SUS disponibiliza, para a psoríase leve a moderada, o clobetasol e algumas secretarias disponibilizam o tratamento tópico: dexametasona, ácido salicílico, alcatrão e calcipotriol.

Para as formas mais graves da doença – como a artrite psoriásica – o SUS também oferta outras opções de tratamento. Ao todo, são sete medicamentos, em 13 diferentes apresentações. São eles: adalimumabe, etanercepte, Infliximabe – financiados e comprados pelo MS – Ciclosporina, Metotrexato, Sulfassalazina – financiados e comprados pelos estados - e o leflunomida – financiado pelo MS e comprado pelos estados.[c]

Uma consulta Pública da Secretaria de Assistência à Saúde[d] apresentou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase** em agosto de 2012. Apesar de incluir alguns medicamentos hoje não disponíveis no SUS, não há previsão para incorporação do etanercepte para essa finalidade devido à escassez de estudos adequados que comprovem os benefícios de seu uso na psoríase moderada a grave.

2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO[e]:

Enbrel® 50 mg, caixa com 4 seringas precarregadas – **R$7.704,16**, sendo esse o custo mensal do tratamento.

Comparadores:

Metotrexato dose 7,5 mg a 30 mg/semana, via oral. Tecnomet®, Cx com 50 comp de 2,5 mg – R$50,22; Biometrox® cx com 20 comp de 2,5 mg – R$18,77.

---

c Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/7564/162/sus-amplia-lista-de-medicamentos-ofertados.html **ACESSO EM** 20/01/2013.

d CONSULTA PÚBLICA N° 09 DE 28 DE AGOSTO DE 2012 SAS.

e Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/12/2012, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-12-20.pdf?MOD=AJPERES, acesso em 20/01/2012

Considerando uma dose intermediária de 17,5 mg/semana ou 1 comp por dia, o custo mensal do tratamento seria aproximadamente R$ 30,00.

Acitretina- Neotigason® (Roche) dose 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, vo. Considerando um indivíduo de 60 kg, e a dose recomendada de 30 mg/dia e a apresentação com 30 capsulas de 10 mg - R$ 147,00. Esse seria valor do tratamento por mês.

Ciclosporina 2,5 a 5,0 mg/kg/dia, vo. Considerando a dose máxima de 100mg/dia, apresentação do medicamento caixa com 50 capsulas de 100mg,R$ 272,44, o tratamento/mês teria o custo de R$163,46.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Diversos instrumentos de medidas são utilizados para determinar a gravidade da Psoríase e auxiliar na avaliação da evolução do paciente e a sua resposta às intervenções terapêuticas. Os instrumentos geralmente utilizados são PASI (*Psoriasis Area and severe Index*), BSA (*Body Surface Area*) e PGA (*Psoriasis Global Assessment*). Para avaliar a qualidade de vida são utilizados principalmente o DLQI (Dermatology Life Quality Index) e o EQ-5D. A gravidade da psoríase pode ser avaliada por um dos três métodos citados acima, onde a psoríase grave é aquela que apresenta: PASI>10, ou BSA>10 ou DLQI>10 (regra dos 10).[3]

Schmitt et al(2008) realizaram uma revisão sistemática com metanálise avaliando a eficácia do Etanercepte e outros tratamentos sistêmicos no manejo da psoríase moderada a grave, através do PASI. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo. Dos 24 estudos selecionados, 14 avaliaram a eficácia do tratamento da psoríase moderada a grave com imunobiológicos, destes, 5 estudos avaliaram o Etanercepte. Os resultados com a dose de 50mg duas vezes/semana foram superiores e 25mg duas vezes/semana. As taxas de resposta PASI-75 tendem a aumentar até a semana 24. Dados suficientes sobre o efeito do tratamento na qualidade de vida foram identificados apenas para Infliximabe e Etanercepte.

Van de Kerkhof et al (2008) conduziram estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança do Etanercepte 50mg/semana versus placebo durante 24 semanas, em pacientes com psoríase em placa moderada a grave com BSA ≥ 10 % que falharam, foram intolerantes ou tinham alguma contraindicação para pelo menos um tratamento sistêmico ou fototerapia. A resposta PASI 75 (12 semanas) foi 37,5% para Etanercepte vs 2,2% para placebo. A média percentual de melhora da resposta PASI foi de 55,4% Etanercepte vs 9,4% placebo na semana 12.

Reich et al (2009) conduziram uma análise de qualidade de vida para a população tratada com Etanercepte 50 mg/semana. Do total de 142 pacientes, após 12 semanas de terapia, os pacientes randomizados para Etanercepte tiveram melhora na qualidade de vida, comparados com os que receberam placebo. Foi avaliada somente a dose de 50mg/semana.

Leonardi et al (2010) realizaram estudo de extensão para avaliar a eficácia e segurança em longo prazo do etanercepte no tratamento da psoríase moderada a grave, durante 48 e 72 semanas. Todos os pacientes receberam etanercepte 50mg/semana nas primeiras 12 semanas. Após, os pacientes que tiveram resposta PASI<75 ou sem resposta PASI aumentaram suas doses para 50mg/duas vezes semana, os demais continuaram com a dose inicial. Resultados: no grupo que manteve a dose de 50mg/semana de etanercepte, as respostas PASI média foram 64,8% no início do estudo, 75,4% na semana 12, 77,4% na semana 48 e 75,8% na semana 72. Para o grupo em uso de dose escalonada, a resposta PASI média inicial foi de 53,5% e aumentou para 60,4% na semana 12, 67,3% na semana 48 e 67,1% na semana 72. Ambos os grupos apresentaram melhora na pontuação DLQI.

A taxa de infecções sérias foi de 1,9 eventos por 100 pacientes-ano no grupo com dose escalonada e de 0,9 eventos por 100 pacientes-ano no grupo com dose mantida. Foram observadas 17 infecções sérias em 12 pacientes durante o período de extensão, sendo pneumonia e celulite os eventos infecciosos sérios mais comuns. Em relação aos eventos adversos sérios não infecciosos,

foram observados 59 eventos em 46 pacientes, sendo os mais comuns, hematoma subdural, infarto do miocárdio e nefrolitíase. A incidência de neoplasias neste estudo foi de 1,5 eventos por 100 pacientes-ano. Foi reportada uma morte por neoplasia metastática.

Ortonne et al (2008) avaliaram a eficácia e segurança dos regimes contínuo e pausado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. O PASI no grupo contínuo passou de 21,9 para 7,1 na semana 54 e no grupo pausado de 22,8 para 9,5. Em relação à segurança, 6,4% dos pacientes do regime contínuo e 8,5% do regime pausado apresentaram eventos adversos sérios. Foram observados eventos adversos sérios em dois pacientes de cada grupo.

Daudén et al (2009): realizaram estudo clínico randomizado, aberto, para avaliar PRO em pacientes tratados com Etanercepte em terapia contínua ou pausada. Tanto a terapia contínua quanto a pausada apresentaram melhora no resultado de PRO.

Moore et al (2007) avaliaram em estudo randomizado, aberto, a eficácia e segurança da terapia contínua *versus* pausada com etanercepte. A percentagem de respondedores foi semelhante para ambos os grupos na semana 12 (71,3% vs 72,0%), mas significativamente maior no grupo contínuo na semana 24 (71,0% vs 59,5%;). Eventos adversos foram reportados em ambos os grupos, sendo dor torácica não cardíaca, o evento adverso sério mais comum (0,2%). Também foram reportados poucos casos de câncer de pele não melanoma, outras malignidades e insuficiência cardíaca congestiva.

Gelfand et al (2008) em estudo multicêntrico, randomizado, aberto, fase 3, avaliaram a eficácia e tolerabilidade da terapia contínua versus pausada do etanercepte em pacientes com psoríase moderada a grave placa. Resultados: Na semana 12, houve melhora de 76,5% na média percentual no grupo contínuo e 74% no grupo pausado em relação ao inicio do tratamento. Essa melhora se manteve na semana 24.

De um modo geral, os ensaios clínicos tiveram um curto período de seguimento, dificultando a avaliação sobre os desfechos e aspectos de segurança. Alguns estudos foram abertos, podendo levar a viés nos resultados. Muitos estudos foram financiados pela empresa ou seus autores trabalham para a mesma.

Na metanálise de **Langley et al**. (2010) sobre segurança dos antagonistas do Fator de Necrose Tumoral (Adalimumabe, Infliximabe e Etanercepte) utilizou-se o Número Necessário de Pacientes que se Necessita para Tratar (NNT*)* para avaliar a magnitude do efeito, da eficácia de um medicamento comparativamente ao outro, *e* os autores concluiram que o beneficio supera os riscos do uso das medicações durante a avaliação de 12 a 30 semanas. Observou-se neste estudo que houve aumento no número de câncer de pele não-melanoma nos grupos que usaram a medicação quando comparados ao grupo placebo. Os autores não observaram aumento estatisticamente significante de infecções graves e também não observaram risco estatisticamente significante maior de câncer nos pacientes tratados com antagonistas do TNF. Ressalta-se, porém, que são necessários estudos mais detalhados, de longo prazo, para permitir melhor análise dos perfis de segurança das medicações analisadas em longo prazo.

Embora o primeiro estudo randomizado sobre o uso de biológicos para o tratamento da psoríase tenha sido publicado há dez anos, os estudos publicados até o momento não apresentam comparadores adequados e o tempo de seguimento é reduzido, incompatível com o caráter crônico da doença.

Após essa revisão detalhada sobre o tema, a Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias (CONITEC) não recomendou a incorporação do Etanercepte para tratamento da psoríase moderada a grave até que os estudos apresentem maior tempo de seguimento e comparação com outras terapias já utilizadas e não apenas com placebo. [3]

Conclusão: Não há evidências de que o tratamento da psoríase moderada a grave com etanercepte seja superior a outros disponíveis. Os trabalhos disponíveis o comparam com placebo ou comparam doses diferentes do mesmo medicamento. Por ser um imunossupressor potente, seus riscos

potencias não são negligenciáveis. Não há informações sobre seu uso em longo prazo.

Diante da escassez de informações, o medicamento só deveria ser indicado nos casos em que todas as alternativas terapêuticas foram tentadas e falharam. Não parece ser o caso do demandante.

4. REFERÊNCIAS

1. Childhood psoriasis: often favourable outcome. Prescrire International. 2009;18:275.
2. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento. Rio de Janeiro: SBD; 2009. Disponível em http://www.sbd.org.br/flash/flash/Arquivos/Pdfs/ConsensoPsor%C3%ADase2009.pdf. Acesso em 20/01/2013
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS-CONITEC-13. Medicamentos biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para tratamento da psoríase moderada a grave em adultos. Junho de 2012.