

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TREMFYA (GUSELCUMAB)

Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistêmica.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

21/07/2020

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): guselcumab

Nome do medicamento: Tremfya

Apresentação(ões): Uma seringa, solução injetável em seringa pré-cheia, 100 mg/1 ml, n.º de registo: 5733712

Titular da AIM: Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tremfya (guselcumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Face ao comparador adalimumab o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, na população com psoríase em placas moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica biológica, e em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado, ou está contraindicado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Tremfya (guselcumab) é inferior ao custo da terapêutica com Adalimumab.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A psoríase é uma doença cutânea inflamatória crónica de etiologia desconhecida que afecta ambos os sexos. A sua prevalência nos países europeus varia entre 0.73% no Reino Unido e 2.9% na Itália. Em Portugal estima-se que afecte 1.8% (IC 95% 0.6-5.3) da população. Cerca de 90% dos casos apresentam Psoríase em Placas ou psoríase vulgaris, sendo que em 20% a 30% destes a doença é considerada como moderada a grave, quando avaliada pela área de superfície corporal (BSA), índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) e índice dermatológico de Qualidade de vida (DLQI).

A psoríase tem um impacto negativo significativo na doente e na sociedade. Estes doentes têm maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica e depressão. Para além da diminuição importante da qualidade de vida, a psoríase tem efeitos negativos na produtividade laboral e no absentismo. A resolução completa ou quase completa das lesões cutâneas mostrou estar associada a um menor impacto físico e psicológico desta patologia. O controlo eficaz desta doença também pode comportar benefícios adicionais, como sejam uma redução dos custos relacionados com as perdas de produtividade no trabalho.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O guselcumab é um anticorpo monoclonal IgG1 λ humano que se liga de forma seletiva à subunidade p19 da interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade. A IL-23, uma citocina reguladora, afeta a diferenciação, expansão e sobrevivência de subconjuntos de células T (por exemplo, células Th17 e células Tc17) e subconjuntos de células imunes inatas, que representam fontes de citocinas efetoras, incluindo IL-17A, IL-17F e IL-22 que provocam doenças inflamatórias. Nos humanos, o bloqueio seletivo da IL-23 mostrou normalizar a produção destas citocinas.

Os níveis de IL-23 presentes na pele dos doentes com psoríase em placas encontram-se elevados. Nos modelos in vitro, o guselcumab demonstrou inibir a bioatividade da IL-23, ao bloquear a sua

interação com o recetor de superfície celular da IL-23, interrompendo a sinalização, a ativação e as cascatas de citocina mediadas pela IL-23. O guselcumab exerce efeitos clínicos na psoríase em placas através do bloqueio da via da citocina IL-23.

As opções atuais para tratamento da psoríase em placas incluem: tratamentos tópicos, fototerapia, terapêutica sistémica convencional (acitretina, metotrexato, ciclosporina), terapêutica sistémica biológica (adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab e ixecizumab).

Quando os tratamentos tópicos e/ou a fototerapia não são suficientes ou a sua utilização não é apropriada, estão indicados tratamentos sistémicos. A terapêutica sistémica convencional tem geralmente uma eficácia inferior e um início de ação mais lento do que a terapêutica biológica, além de que, em alguns casos, não é recomendada como terapêutica de manutenção devido às reações adversas (ciclosporina).

Embora estejam disponíveis vários agentes biológicos, estes não são eficazes na totalidade dos doentes, ao que acresce as descontinuações ao longo do tempo, quer por razões de eficácia, quer de segurança. Nestas circunstâncias a opção pode ser mudar para outro biológico e assim sucessivamente até esgotar as opções terapêuticas atualmente disponíveis, pelo que é importante outras alternativas terapêuticas com um perfil de eficácia e segurança favoráveis, sobretudo na utilização a longo prazo.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
1.1. Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado	▪ Guselcumab	▪ Metotrexato ▪ Acitretina ▪ Ciclosporina

1.2. Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado ou está contra-indicado	▪ Guselcumab	▪ antagonistas do TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) ▪ antagonistas da IL 12/IL 23 (ustecinumab) ▪ antagonistas da IL 17 (secucinumab, ixecizumab)
--	--	--

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Gravidade da psoríase (por exemplo PASI 75, PASI 90)	Crítico
Taxa de resposta	Crítico
Pele limpa ou quase limpa	Crítico
Rapidez de início de ação	Importante
Mortalidade	Crítico
Qualidade de Vida	Crítico
N.º de eventos adversos	Importante
N.º de eventos adversos graves	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Crítico
Infeções oportunistas	Importante
Eventos cardiovasculares major	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi considerada a evidência submetida inicialmente pela empresa¹⁻⁷, que incluiu 3 estudos randomizados de fase 3 (estudos NAVIGATE, VOYAGE-1, e VOYAGE-2)¹⁻³, e uma meta-análise em rede da fase de indução do tratamento da psoríase moderada a grave⁴, uma meta-análise em rede da fase de manutenção do tratamento da psoríase moderada a grave⁵, uma comparação indireta ajustada entre guselcumab e ustecinumab⁶, e uma comparação indireta ajustada entre guselcumab e ixecinumab e secucinumab⁷.

Considerou-se que o estudo NAVIGATE não era relevante para responder ao problema de decisão, uma vez que avalia o benefício do guselcumab em doentes com psoríase moderada a grave com resposta inadequada ao ustecinumab.

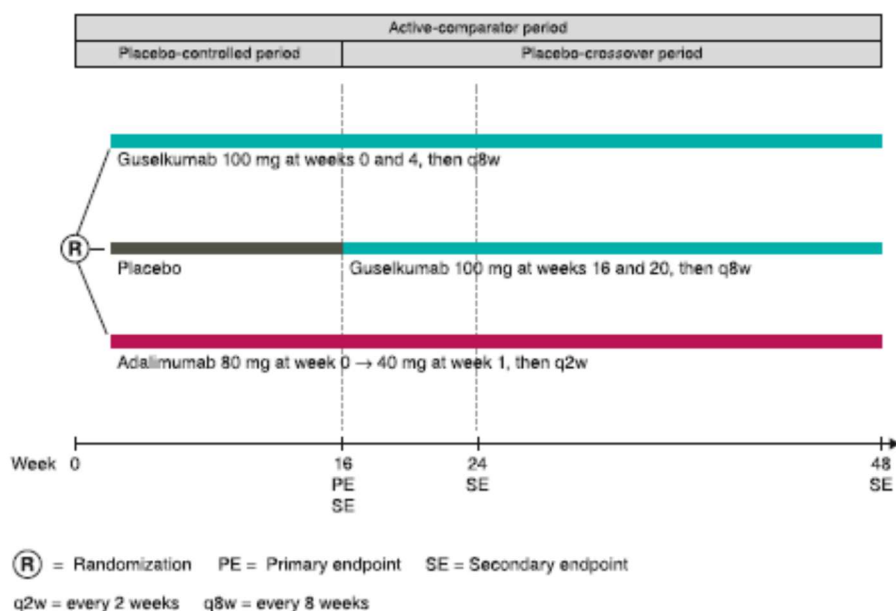
Considerou-se que as comparações indiretas ajustadas não eram relevantes para a presente avaliação por não permitirem ultrapassar as importantes limitações da meta-análise em rede que avaliou o tratamento de manutenção da psoríase em placas moderada a grave. Todos os outros estudos foram considerados relevantes para a presente avaliação.

Estudo VOYAGE-1²

Desenho de estudo

- 5.1. O estudo VOYAGE-1² foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 837 doentes adultos, com psoríase em placas moderada a severa, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem guselcumab, na dose de 100 mg nas semanas 0 e 4, 12, e depois cada 8 semanas até à semana 44 (n= 329); adalimumab na dose de 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 1, e depois 40 mg cada 2 semanas até à semana 47 (n= 334); ou placebo nas semanas 0, 4, e 12, seguido de guselcumab 100 mg nas semanas 16 e 20, e depois cada 8 semanas até à semana 44 (n= 174), e avaliou dois *outcomes* primários: a proporção de doentes com pele limpa ou quase limpa avaliada na semana 48 (guselcumab vs adalimumab), e melhoria de pelo menos 90% na pontuação PASI (PASI 90) avaliada na semana 16 (guselcumab vs placebo).
- 5.2. O desenho do estudo VOYAGE-1 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo VOYAGE-1*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

- 5.3. O estudo incluiu doentes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, com psoríase em placas moderada a grave (definida como um *Investigator Global Assessment* [IGA] ≥ 3 , uma pontuação do *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 , e envolvimento de uma área de superfície corporal $\geq 10\%$), há pelo menos 6 meses, e que eram candidatos a terapia sistémica ou fototerapia.
- 5.4. Foram excluídos os doentes com uma história ou sinais atuais de um problema médico grave, progressivo, ou não controlado; que apresentavam uma história de neoplasia nos últimos 5 anos ou com neoplasia atual (excluindo cancro da pele não melanoma); com história ou sintomas de tuberculose ativa; que tivessem sido previamente medicados com guselkumab, ou com adalimumab ou outros tratamento anti-TNF-alfa nos últimos 3 meses; que tivessem estado medicados com terapias anti IL-12/13, IL-17, ou IL-23 nos últimos 6 meses; ou tratados com qualquer imunossupressor (por exemplo, metotrexato) ou fototerapia nas últimas 4 semanas.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

- 5.5. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem guselcumab (n= 329), adalimumab (n= 334); ou placebo (n= 174), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Para manter a ocultação foram usados placebos correspondentes.
- 5.6. A randomização usou o método dos blocos permutados.
- 5.7. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

Procedimentos

- 5.8. As avaliações feitas ao longo do estudo incluíram:
- 5.9. *Investigator Global Assessment* [IGA] (as lesões psoriáticas eram graduadas pelo investigador em relação a induração, eritema, e dimensão, numa escala de 0 a 4, em que 0 significa ausência de doença; 1 - mínimo; 2 – ligeiro; 3 – moderado; 4 – severo);
- 5.10. *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] (a gravidade das lesões psoriáticas é avaliada em 4 regiões do corpo: cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores, que correspondem, respetivamente, a 10%, 30%, 20%, e 40% da superfície corporal total. Cada uma destas áreas é avaliada separadamente para induração, eritema, e dimensão, numa escala de 0 a 4. A pontuação varia entre 0 e 72, com valores mais altos indicando doença mais severa);
- 5.11. *Scalp-Specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA] (as lesões no escalpe são avaliadas em termos de induração, eritema, e dimensão, numa escala de 0 a 5, em que 0 significa ausência de doença; 1 – doença muito ligeira; 2 – doença ligeira; 3 – doença moderada moderada; 4 – doença severa).
- 5.12. *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI] (a unha mais afetada pela psoríase é dividida em quadrantes, que são examinados para a presença de psoríase na unha [indentação na superfície, leuconíquia, manchas vermelhas na lúnula, desintegração da placa ungueal], e

psoríase no leito ungueal [onicólise, discromia em gota de óleo, hemorragia, hiperqueratose sub-ungueal], numa escala de 0 a 4, com pontuações mais altas indicando doença mais severa).

- 5.13. *Fingernail Physician Global Assessment* [f-PGA] (a situação global das unhas é avaliada numa escala de 5 pontos, de 0 a 4).
- 5.14. *Physician Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA] (a gravidade das placas de psoríase nas palmas das mãos e planta dos pés é pontuada numa escala de 5 pontos, entre 0 e 4).
- 5.15. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI] (10 questões relacionadas com o impacto dos problemas cutâneos em diferentes aspetos da vida [sintomas, atividades diárias, lazer, performance escolar ou no trabalho, relações pessoais, e tratamento] são respondidas pelo doente referentes à semana anterior, com uma pontuação entre 0 e 30, com pontuações mais altas indicando doença mais grave).
- 5.16. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* [PSSD] (os doentes registam num diário a sua classificação, numa escala de 0 a 10, de sintomas [prurido, dor, ardor, sensação de queimadura, e peso], e sinais [secura da pele, rachas, dimensão, descamação, vermelhidão, e hemorragia], de psoríase. Uma pontuação mais alta indica sintomas ou sinais mais severos).

Outcomes

- 5.17. Os *outcomes* primários selecionados foram a proporção de doentes com pele limpa ou quase limpa, e a melhoria de pelo menos 90% na pontuação PASI (PASI 90), avaliados na semana 16.
- 5.18. O estudo teve 12 *outcomes* secundários, que se encontram na Tabela 3.

Tabela 3: *Outcomes primários e secundários*

	Guselkumab vs placebo	Guselkumab vs adalimumab	Study visit no.
Coprimary end points*			
(1) Proportion of patients who achieve IGA 0/1 and PASI 90	✓	—	Wk 16
Major secondary end points*			
(2) Proportion of patients who achieve IGA 0	—	✓	Wk 24
(3) Proportion of patients who achieve IGA 0/1	—	✓	Wk 24
(4) Proportion of patients who achieve PASI 90	—	✓	Wk 24
(5) Proportion of patients who achieve IGA 0	—	✓	Wk 48
(6) Proportion of patients who achieve IGA 0/1	—	✓	Wk 48
(7) Proportion of patients who achieve PASI 90	—	✓	Wk 48
(8) Change from baseline in DLQI score	✓	—	Wk 16
(9) Proportion of patients who achieve IGA 0/1 ^{†‡}	—	✓	Wk 16
(10) Proportion of patients who achieve PASI 90 ^{†‡}	—	✓	Wk 16
(11) Proportion of patients who achieve PASI 75 ^{†‡}	—	✓	Wk 16
(12) Proportion of patients who achieve ss-IGA 0/1 [§]	✓	—	Wk 16
(13) Change from baseline in PSSD symptom score	✓	—	Wk 16
(14) Proportion of patients who achieve PSSD symptom score 0	—	✓	Wk 24

DLQI, Dermatology Life Quality Index; IGA 0, Investigator Global Assessment score of 0 (cleared); IGA 0/1, Investigator Global Assessment score of 0 (cleared) or 1 (minimal); PASI 75, 75% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PASI 90, 90% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; ss-IGA 0/1, scalp-specific Investigator Global Assessment score of 0 (absence of disease) or 1 (very mild disease).

*To control the overall type 1 error rate, the primary analysis and major secondary analyses were tested using a fixed sequence method. Specifically, the first major secondary end point was tested only if the coprimary end points were positive, and subsequent end points were tested only if the preceding end point was positive.

[†]Tested for noninferiority of the guselkumab group compared with the adalimumab group.

[‡]Tested for superiority of the guselkumab group compared with the adalimumab group.

[§]Included only randomized patients with scalp psoriasis who had an ss-IGA score ≥ 2 at baseline and who achieved ≥ 2 -grade improvement.

^{||}Included only randomized patients with PSSD symptom score ≥ 1 at baseline.

Fonte: Extraído de referência 2

Análise estatística

- 5.19. O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com guselkumab é superior a placebo em relação ao *outcome* pontuação PASI 90 na semana 16, e superior ao adalimumab, em relação ao *outcome* proporção de doentes atingindo uma pontuação *Investigator Global Assessment* [IGA] 0 ou 1, na semana 48.
- 5.20. Estimou-se que seriam necessários 750 doentes, para fornecer um poder de 99%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação aos dois *outcomes* primários.
- 5.21. Os *outcomes* foram testados numa sequência fixa para controlar para multiplicidade.

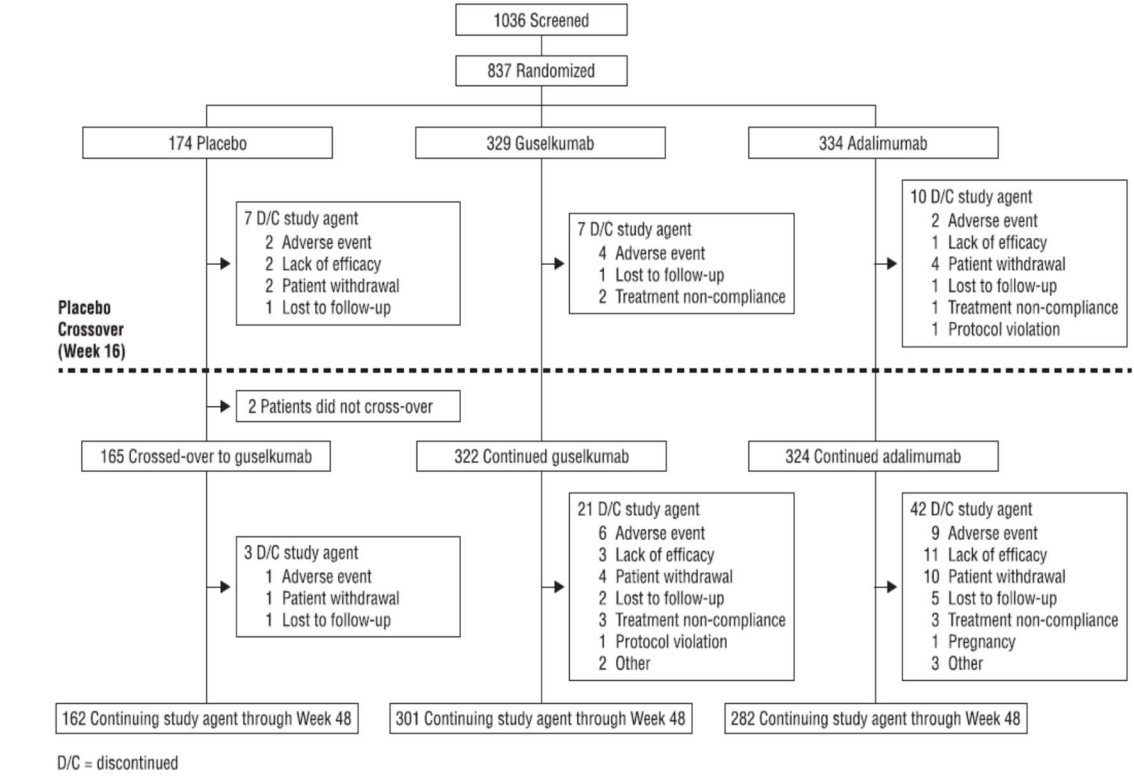
- 5.22. As análises de eficácia foram realizadas na população *intention-to-treat*, que incluiu todos os doentes randomizados. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.
- 5.23. Em relação aos *outcomes* binários, os doentes que descontinuaram precocemente o tratamento de estudo por falta de eficácia, eventos adversos, ou início de terapêutica para a psoríase proibida pelo estudo foram considerados não respondedores. Os doentes que saíram precocemente do estudo, os valores de *follow up* em falta (variáveis contínuas) foram imputados usando o método *last observation carried forward*.

Resultados

Fluxo de doentes do estudo VOYAGE-1

- 5.24. O estudo VOYAGE-1¹ foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 837 doentes adultos, com psoríase em placas moderada a severa, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem guselcumab (n= 329), adalimumab (n= 334), ou placebo (n= 174), e avaliou dois *outcomes* primários: a proporção de doentes com pele limpa ou quase limpa avaliada na semana 48 (guselcumab vs adalimumab), e melhoria de pelo menos 90% na pontuação PASI (PASI 90) avaliada na semana 16 (guselcumab vs placebo).
- 5.25. No grupo guselcumab, foram tratados 329/329 doentes (100%), e no grupo adalimumab 334/334 doentes (100%). Até à semana 16, saíram de estudo precocemente 7/329 doentes (2,1%) no grupo guselcumab, e 10/334 doentes (3,0%) no grupo adalimumab. Até à semana 48, saíram de estudo precocemente 28/329 doentes (8,5%) no grupo guselcumab, e 52/334 doentes (15,6%) no grupo adalimumab.
- 5.26. O fluxo de doentes é apresentado na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

5.27. As características basais dos doentes por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Características basais das populações do estudo VOYAGE-1

	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Total
Randomized patients, n	174	329	334	837
Age, y				
Mean $\pm$ SD	44.9 $\pm$ 12.90	43.9 $\pm$ 12.74	42.9 $\pm$ 12.58	43.7 $\pm$ 12.72
Men	119 (68.4)	240 (72.9)	249 (74.6)	608 (72.6)
Race				
White	145 (83.3)	262 (79.6)	277 (82.9)	684 (81.7)
Asian	23 (13.2)	51 (15.5)	47 (14.1)	121 (14.5)
Black	3 (1.7)	6 (1.8)	8 (2.4)	17 (2.0)
BMI, kg/m ²				
Mean $\pm$ SD	28.9 $\pm$ 6.89	29.7 $\pm$ 6.22	29.8 $\pm$ 6.48	29.6 $\pm$ 6.47
Median (IQR)	27.3 (24.1-33.1)	28.7 (25.5-32.9)	28.7 (25.2-33.5)	28.4 (25.2-33.2)
Duration of psoriasis, y				
Mean $\pm$ SD	17.6 $\pm$ 12.44	17.9 $\pm$ 12.27	17.0 $\pm$ 11.27	17.5 $\pm$ 11.91
Body surface area involvement, %				
Mean $\pm$ SD	25.8 $\pm$ 15.93	28.3 $\pm$ 17.10	28.6 $\pm$ 16.66	27.9 $\pm$ 16.70
IGA score, 0-4				
Mild, 2	0	0	3 (0.9)	3 (0.4)
Moderate, 3	131 (75.3)	252 (76.6)	241 (72.2)	624 (74.6)
Severe, 4	43 (24.7)	77 (23.4)	90 (26.9)	210 (25.1)
PASI score, 0-72				
Mean $\pm$ SD	20.4 $\pm$ 8.74	22.1 $\pm$ 9.49	22.4 $\pm$ 8.97	21.9 $\pm$ 9.15
Median (IQR)	17.4 (14.4-23.1)	18.6 (15.6-25.5)	20.0 (16.0-26.1)	19.0 (15.4-25.4)
Psoriatic arthritis	30 (17.2)	64 (19.5)	62 (18.6)	156 (18.6)
Prior treatments				
Topical agents	154 (88.5)	299 (90.9)	309 (92.8)	762 (91.1)
Phototherapy	86 (49.4)	188 (57.3)	180 (53.9)	454 (54.3)
Conventional systemic agents	92 (52.9)	210 (63.8)	215 (64.4)	517 (61.8)
Biologic agents	34 (19.5)	71 (21.6)	70 (21.0)	175 (20.9)
DLQI score [0-30], n	170	322	328	820
Mean $\pm$ SD	13.3 $\pm$ 7.12	14.0 $\pm$ 7.48	14.4 $\pm$ 7.29	14.0 $\pm$ 7.33
PSSD score [0-100], n	129	249	274	652
Symptom score				
Mean $\pm$ SD	48.3 $\pm$ 23.77	54.4 $\pm$ 24.63	53.9 $\pm$ 25.79	53.0 $\pm$ 25.03
Sign score				
Mean $\pm$ SD	53.6 $\pm$ 20.34	56.9 $\pm$ 21.30	58.5 $\pm$ 21.73	56.9 $\pm$ 21.34

Values are reported as n (%), unless otherwise indicated.

BMI, Body mass index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; IGA, Investigator Global Assessment; IQR, interquartile range; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary.

Fonte: Extraído de referência 2

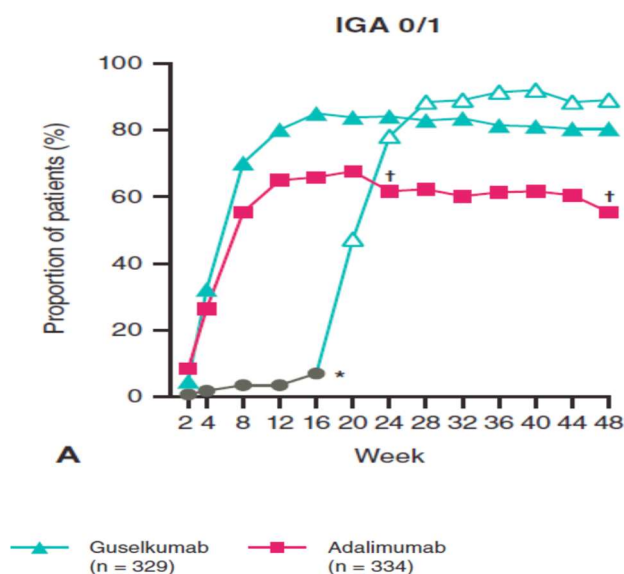
Eficácia

Investigator Global Assessment [IGA] 0 ou 1

5.28. A proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 16, foi de 85,1% no grupo guselkumab, e de 65,9% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 48, foi de 80,5% no grupo guselkumab, e de 55,4% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).

5.29. Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: *Proporção de doentes com Investigator Global Assessment [IGA] 0 ou 1*

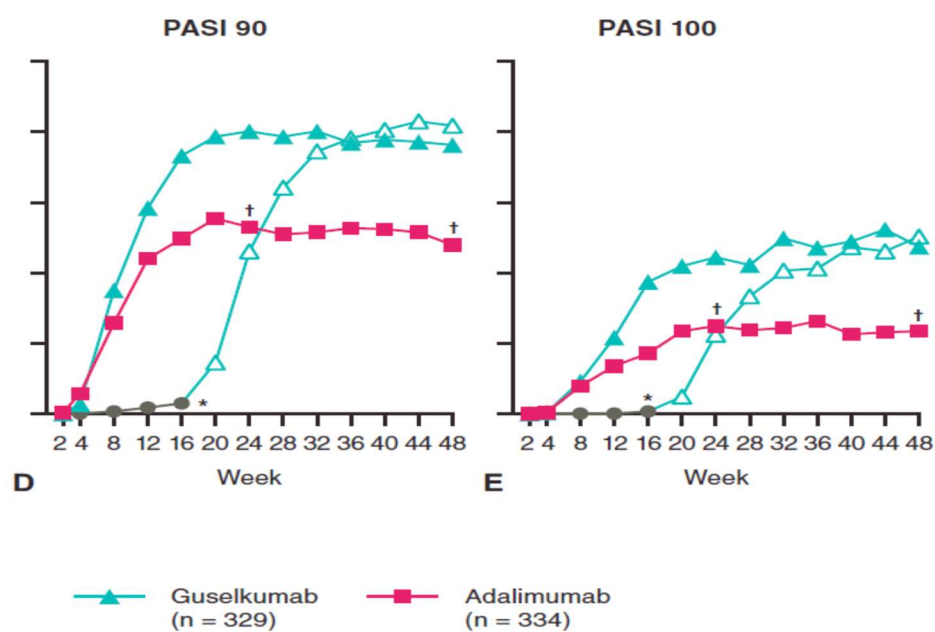


Fonte: Extraído de referência 2

Psoriasis Area and Severity Index [PASI]

- 5.30. A proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 16, foi de 91,2% no grupo guselcumab, e de 73,1% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 48, foi de 87,8% no grupo guselcumab, e de 62,6% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 5.31. A proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 16, foi de 73,3% no grupo guselcumab, e de 49,7% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 48, foi de 76,3% no grupo guselcumab, e de 47,9% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 5.32. A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 16, foi de 37,4% no grupo guselcumab, e de 17,1% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 48, foi de 47,4% no grupo guselcumab, e de 23,4% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 5.33. Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: Proporção de doentes com PASI 90 e 100



Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de psoríase regional

- 5.34. As medidas de psoríase regional avaliadas foram *Scalp-Specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA], *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI], *Fingernail Physician Global Assessment* [f-PGA], e *Physician Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA].
- 5.35. Os resultados utilizando estas medidas estão representados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia

	Wk 16			Wk 24		Wk 48	
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab
Physician-reported outcomes							
IGA, n	174	329	334	329	334	329	334
IGA 0	2 (1.1)	157 (47.7)	88 (26.3)	173 (52.6)	98 (29.3)	166 (50.5)	86 (25.7)
IGA 0/1	12 (6.9)	280 (85.1)	220 (65.9)	277 (84.2)	206 (61.7)	265 (80.5)	185 (55.4)
PASI, n	174	329	334	329	334	329	334
PASI 100	1 (0.6)	123 (37.4)	57 (17.1)	146 (44.4)	83 (24.9)	156 (47.4)	78 (23.4)
PASI 90	5 (2.9)	241 (73.3)	166 (49.7)	264 (80.2)	177 (53.0)	251 (76.3)	160 (47.9)
PASI 75	10 (5.7)	300 (91.2)	244 (73.1)	300 (91.2)	241 (72.2)	289 (87.8)	209 (62.6)
Baseline ss-IGA score ≥ 2 , n	145	277	286	277	286	277	286
ss-IGA 0/1*	21 (14.5)	231 (83.4)	201 (70.3)	234 (84.5)	198 (69.2)	217 (78.3)	173 (60.5)
Baseline f-PGA score ≥ 2 , n	88	174	173	174	173	174	173
f-PGA 0/1*	14 (15.9)	68 (39.1)	88 (50.9)	98 (56.3)	108 (62.4)	130 (74.7)	107 (61.8)
NAPSI, n	99	194	191	194	191	194	191
Mean percent improvement	-0.9 ± 57.89	34.4 ± 42.46	38.0 ± 53.87	49.8 ± 44.16	49.4 ± 60.04	68.1 ± 43.00	61.4 ± 49.20
Baseline hf-PGA score ≥ 2 , n	43	90	95	90	95	90	95
hf-PGA 0/1*	6 (14.0)	66 (73.3)	53 (55.8)	71 (78.9)	54 (56.8)	68 (75.6)	59 (62.1)
Patient-reported outcomes							
DLQI, n	170	322	328	322	328	322	328
Change in DLQI	-0.6 ± 6.36	-11.2 ± 7.24	-9.3 ± 7.80	-11.6 ± 7.55	-9.5 ± 7.89	-11.8 ± 7.87	-9.2 ± 8.27
DLQI score > 1 at baseline, n	168	320	319	320	319	320	319
DLQI 0/1	7 (4.2)	180 (56.3)	123 (38.6)	195 (60.9)	126 (39.5)	200 (62.5)	124 (38.9)
PSSD score, n	129	249	274	249	274	249	274
Change in symptom score	-3.0 ± 19.56	-41.9 ± 24.61	-35.4 ± 28.45	-44.0 ± 24.57	-36.0 ± 28.36	-45.3 ± 25.51	-32.5 ± 31.14
Change in sign score	-4.1 ± 17.87	-44.6 ± 22.00	-39.7 ± 26.44	-47.2 ± 22.19	-40.1 ± 26.49	-47.9 ± 23.08	-36.6 ± 29.28
Baseline PSSD symptom score ≥ 1 , n	129	248	273	248	273	248	273
Symptom score of 0	1 (0.8)	67 (27.0)	45 (16.5)	90 (36.3)	59 (21.6)	104 (41.9)	63 (23.1)
Baseline PSSD sign score ≥ 1 , n	129	248	274	248	274	248	274
Sign score of 0	0	50 (20.2)	32 (11.7)	73 (29.4)	40 (14.6)	89 (35.9)	51 (18.6)

Values are reported as n (%) or mean $\pm$ SD.

DLQI, Dermatology Life Quality Index score; f-PGA, fingernail Physician Global Assessment; hf-PGA, Physician Global Assessment of hands and/or feet; IGA, Investigator Global Assessment; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75, 75% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI 90, 90% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PASI 100, 100% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; ss-IGA, scalp-specific Investigator Global Assessment.

*Includes only patients also achieving ≥ 2 -grade improvement in ss-IGA and hf-PGA scores and ≥ 1 -grade improvement in f-PGA score.

Dermatology Life Quality Index [DLQI]

- 5.36. Na semana 16, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,2 \pm 7,24$ no grupo guselcumab, e de $-9,3 \pm 7,80$ no grupo adalimumab. Na semana 24, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,6 \pm 7,55$ no grupo guselcumab, e de $-9,5 \pm 7,89$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$). Na semana 48, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,8 \pm 7,87$ no grupo guselcumab, e de $-9,2 \pm 8,27$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$).

Psoriasis Symptoms and Signs Diary [PSSD]

- 5.37. Na semana 16, a variação na pontuação de sintomas PSSD foi de $-41,9 \pm 24,61$ no grupo guselcumab, e de $-35,4 \pm 28,45$ no grupo adalimumab. Na semana 24, a variação na pontuação DLQI foi de $-44,0 \pm 24,57$ no grupo guselcumab, e de $-36,0 \pm 28,36$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$). Na semana 48, a variação na pontuação DLQI foi de $-45,3 \pm 25,51$ no grupo guselcumab, e de $-32,5 \pm 31,14$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$).

Segurança

- 5.38. Observaram-se eventos adversos em 243/329 doentes (73,9%) dos doentes no grupo guselcumab, e em 248/333 doentes (74,5%) no grupo adalimumab. Observaram-se eventos adversos graves em 16/329 doentes (4,9%) dos doentes no grupo guselcumab, e em 15/333 doentes (4,5%) no grupo adalimumab. Interromperam o tratamento por eventos adversos 9/329 doentes (2,7%) dos doentes no grupo guselcumab, e 12/333 doentes (3,6%) no grupo adalimumab.
- 5.39. Os eventos adversos mais frequentes estão representados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de segurança

	Wk 0-16 Placebo-controlled period			Wk 0-48 Active comparator-controlled period		Wk 16-48
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab	Placebo → guselkumab
Patients treated, n	174	329	333	329	333	165
Mean duration of follow-up, wk	15.88	16.27	16.14	46.47	45.56	31.88
At least 1 AE	86 (49.4)	170 (51.7)	170 (51.1)	243 (73.9)	248 (74.5)	107 (64.8)
Common AEs*						
Nasopharyngitis	17 (9.8)	30 (9.1)	35 (10.5)	83 (25.2)	74 (22.2)	34 (20.6)
Upper respiratory tract infection	9 (5.2)	25 (7.6)	16 (4.8)	47 (14.3)	42 (12.6)	17 (10.3)
Injection-site erythema	1 (0.6)	6 (1.8)	15 (4.5)	8 (2.4)	22 (6.6)	3 (1.8)
Headache	7 (4.0)	12 (3.6)	13 (3.9)	18 (5.5)	25 (7.5)	1 (0.6)
Arthralgia	3 (1.7)	11 (3.3)	9 (2.7)	18 (5.5)	16 (4.8)	2 (1.2)
Pruritus	10 (5.7)	5 (1.5)	7 (2.1)	8 (2.4)	12 (3.6)	0
Back pain	2 (1.1)	6 (1.8)	4 (1.2)	12 (3.6)	17 (5.1)	1 (0.6)
Discontinued study agent because of AE	2 (1.1)	4 (1.2)	3 (0.9)	9 (2.7)	12 (3.6)	1 (0.6)
At least 1 SAE	3 (1.7)	8 (2.4)	6 (1.8)	16 (4.9)	15 (4.5)	5 (3.0)
Infections	44 (25.3)	85 (25.8)	85 (25.5)	172 (52.3)	167 (50.2)	76 (46.1)
Requiring treatment	13 (7.5)	20 (6.1)	24 (7.2)	54 (16.4)	60 (18.0)	25 (15.2)
Serious infections	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.6)
Malignancies [†]	0	0	0	2 (0.6)	0	0
NMSC [‡]	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0
MACE [§]	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0

Values are reported as n (%).

AE, Adverse event; MACE, major adverse cardiovascular events; NMSC, nonmelanoma skin cancers; SAE, serious adverse event.

*Occurred in at least 5% of patients in any treatment group through wk 48.

[†]Includes malignancies other than NMSC (ie, prostate and breast cancer).

[‡]Includes 3 basal cell carcinomas.

[§]Includes sudden cardiac death, myocardial infarction, and stroke.

Fonte: Extraído de referência 2

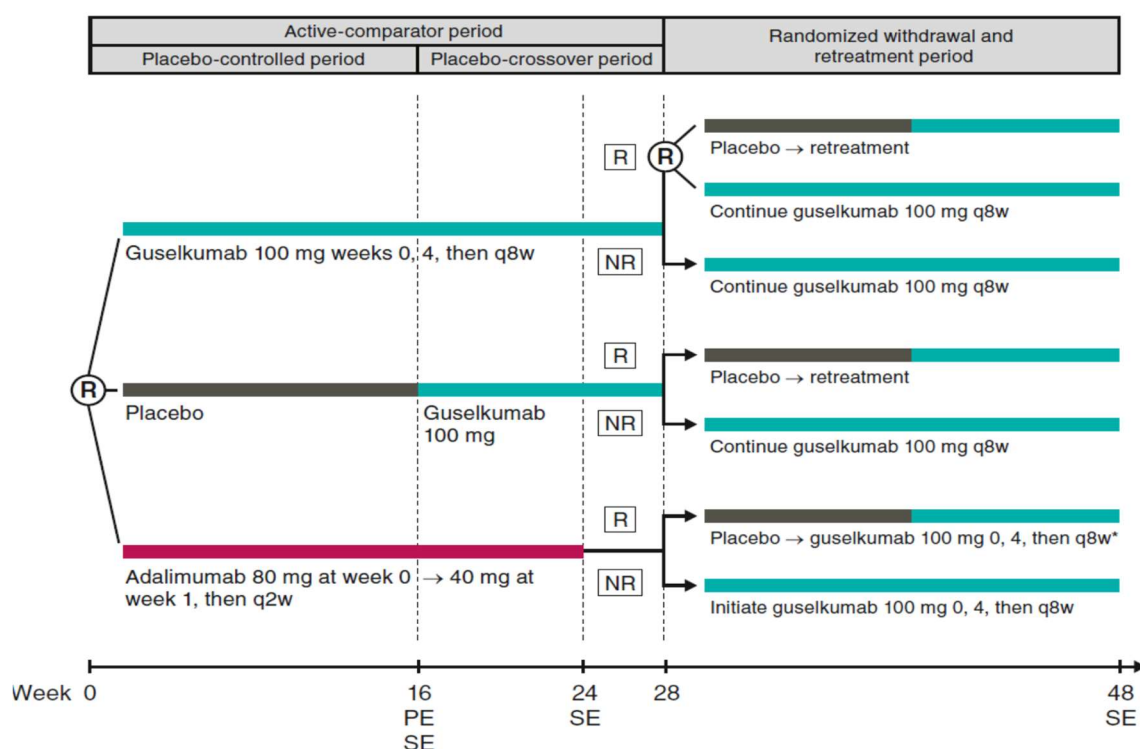
Estudo VOYAGE-2³

Desenho de estudo

- 5.40. O estudo VOYAGE-2³ foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 992 doentes adultos, com psoríase em placas moderada a severa, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1, para receberem guselcumab, na dose de 100 mg nas semanas 0 e 4, 12, e depois cada 8 semanas até à semana 44 (n= 478); adalimumab na dose de 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 1, e depois 40 mg cada 2 semanas (n= 241); ou placebo nas semanas 0, 4, e 12, seguido de guselcumab 100 mg nas semanas 16 e 20, e depois cada 8 semanas (n= 233), e avaliou dois *outcomes* primários: a proporção de doentes com pele limpa ou quase limpa avaliada na semana 48 (guselcumab vs adalimumab), e melhoria de pelo menos 90% na pontuação PASI (PASI 90) avaliada na semana 16 (guselcumab vs placebo).

- 5.41. Na semana 28, os doentes tratados com guselcumab atingindo uma melhoria de pelo menos 90% no *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI 90] foram re-randomizados numa relação de 1:1 para guselcumab ou placebo. No grupo placebo, nos casos em que se observou uma redução de pelo menos 50% na resposta PASI avaliada na semana 28, os doentes foram re-tratados com guselcumab 100 mg, sendo a dose repetida passado 4 semanas, e a partir daí foi repetida a cada 8 semanas.
- 5.42. Na semana 28, os respondedores do braço adalimumab, foram re-randomizados numa relação de 1:1 para guselcumab ou placebo. No grupo placebo, nos casos em que se observou uma redução de pelo menos 50% na resposta PASI avaliada na semana 28, os doentes foram re-tratados com guselcumab 100 mg, sendo a dose repetida passado 4 semanas, e a partir daí foi repetida a cada 8 semanas.
- 5.43. O desenho do estudo VOYAGE-2 está representado na Figura 5.

Figura 5: *Desenho do estudo VOYAGE-2*



Critérios de inclusão e exclusão

- 5.44. O estudo incluiu doentes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, com psoríase em placas moderada a grave (definida como um *Investigator Global Assessment* [IGA] ≥ 3 , uma pontuação do *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 , e envolvimento de uma área de superfície corporal $\geq 10\%$), há pelo menos 6 meses, e que eram candidatos a terapia sistémica ou fototerapia.
- 5.45. Foram excluídos os doentes com uma história ou sinais atuais de um problema médico grave, progressivo, ou não controlado; que apresentavam uma história de neoplasia nos últimos 5 anos ou com neoplasia atual (excluindo cancro da pele não melanoma); com história ou sintomas de tuberculose ativa; que tivessem sido previamente medicados com guselcumab, ou com adalimumab ou outros tratamento anti-TNF-alfa nos últimos 3 meses; que tivessem estado medicados com terapias anti IL-12/13, IL-17, ou IL-23 nos últimos 6 meses; ou tratados com qualquer imunossupressor (por exemplo, metotrexato) ou fototerapia nas últimas 4 semanas.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

- 5.46. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1, para receberem guselcumab (n= 496), adalimumab (n= 248); ou placebo (n= 248), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Para manter a ocultação foram usados placebos correspondentes.
- 5.47. A randomização usou o método dos blocos permutados.
- 5.48. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

Procedimentos do estudo VOYAGE-2

- 5.49. As avaliações feitas ao longo do estudo incluíram:
- 5.50. *Investigator Global Assessment* [IGA] (as lesões psoriáticas eram graduadas pelo investigador em relação a induração, eritema, e dimensão, numa escala de 0 a 4, em que 0 significa ausência de doença; 1 - mínimo; 2 – ligeiro; 3 – moderado; 4 – severo);
- 5.51. *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] (a gravidade das lesões psoriáticas é avaliada em 4 regiões do corpo: cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores, que correspondem, respetivamente, a 10%, 30%, 20%, e 40% da superfície corporal total. Cada uma destas áreas é avaliada separadamente para induração, eritema, e dimensão, numa escala de 0 a 4. A pontuação varia entre 0 e 72, com valores mais altos indicando doença mais severa);
- 5.52. *Scalp-Specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA] (as lesões no escalpe são avaliadas em termos de induração, eritema, e dimensão, numa escala de 0 a 5, em que 0 significa ausência de doença; 1 – doença muito ligeira; 2 – doença ligeira; 3 – doença moderada moderada; 4 – doença severa).
- 5.53. *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI] (a unha mais afetada pela psoríase é dividida em quadrantes, que são examinados para a presença de psoríase na unha [indentação na superfície, leuconíquia, manchas vermelhas na lúnula, desintegração da placa ungueal], e psoríase no leito ungueal [onicólise, discromia em gota de óleo, hemorragia, hiperqueratose sub-ungueal], numa escala de 0 a 4, com pontuações mais altas indicando doença mais severa).
- 5.54. *Fingernail Physician Global Assessment* [f-PGA] (a situação global das unhas é avaliada numa escala de 5 pontos, de 0 a 4).
- 5.55. *Physician Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA] (A gravidade das placas de psoríase nas palmas das mãos e planta dos pés é pontuada numa escala de 5 pontos, entre 0 e 4).
- 5.56. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI] (10 questões relacionadas com o impacto dos problemas cutâneos em diferentes aspetos da vida [sintomas, atividades diárias, lazer, performance escolar ou no trabalho, relações pessoais, e tratamento] são respondidas pelo doente referentes à semana anterior, com uma pontuação entre 0 e 30, com pontuações mais altas indicando doença mais grave).

- 5.57. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* [PSSD] (os doentes registam num diário a sua classificação, numa escala de 0 a 10, de sintomas [prurido, dor, ardor, sensação de queimadura, e peso], e sinais [secura da pele, rachas, dimensão, descamação, vermelhidão, e hemorragia], de psoríase. Uma pontuação mais alta indica sintomas ou sinais mais severos.

Outcomes

- 5.58. Os *outcomes* primários selecionados foram a proporção de doentes com pele limpa ou quase limpa, e a melhoria de pelo menos 90% na pontuação PASI (PASI 90), avaliados na semana 16.
- 5.59. O estudo teve 12 *outcomes* secundários, que se encontram na Tabela 7.

Tabela 7: Outcomes primários e secundários

		Guselkumab vs placebo	Guselkumab vs adalimumab	Maintenance vs withdrawal	Study visit no.
Coprimary end points*					
(1)	Proportion of patients achieving IGA 0/1 and PASI 90	Yes	—	—	Wk 16
Major secondary end points*					
(2)	Proportion of patients achieving IGA 0 [†]	—	Yes	—	Wk 24
(3)	Proportion of patients achieving IGA 0/1 [†]	—	Yes	—	Wk 24
(4)	Proportion of patients achieving PASI 90 [†]	—	Yes	—	Wk 24
(5)	The time to loss of PASI 90 response	—	—	Yes	Wk 28-48
(6)	Change from baseline in DLQI score	Yes	—	—	Wk 16
(7)	Proportion of patients achieving IGA 0/1 ^{†‡}	—	Yes	—	Wk 16
(8)	Proportion of patients achieving PASI 90 ^{†‡}	—	Yes	—	Wk 16
(9)	Proportion of patients achieving PASI 75 ^{†‡}	—	Yes	—	Wk 16
(10)	Proportion of patients achieving ss-IGA 0/1 [§]	Yes	—	—	Wk 16
(11)	Change from baseline in PSSD symptom score	Yes	—	—	Wk 16
(12)	Proportion of patients achieving PSSD symptom score 0	—	Yes	—	Wk 24

DLQI, Dermatology Life Quality Index; IGA 0, Investigator Global Assessment score of 0 (cleared); IGA 0/1, Investigator Global Assessment score of 0 (cleared) or 1 (minimal); PASI 75, 75% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PASI 90, 90% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; ss-IGA 0/1, scalp-specific Investigator Global Assessment score of 0 (absence of disease) or 1 (very mild disease).

*To control the overall type 1 error rate, the primary analysis and major secondary analyses were tested using a fixed sequence method. Specifically, the first major secondary end point was tested only if the coprimary end points were positive, and subsequent end points were tested only if the preceding end point was positive.

[†]Tested for noninferiority of the guselkumab group compared with the adalimumab group.

[‡]Tested for superiority of the guselkumab group compared with the adalimumab group.

[§]Included only randomized patients with baseline ss-IGA score ≥ 2 and who achieved ≥ 2 -grade improvement.

^{||}Included only randomized patients with PSSD symptom score ≥ 1 at baseline.

Análise estatística

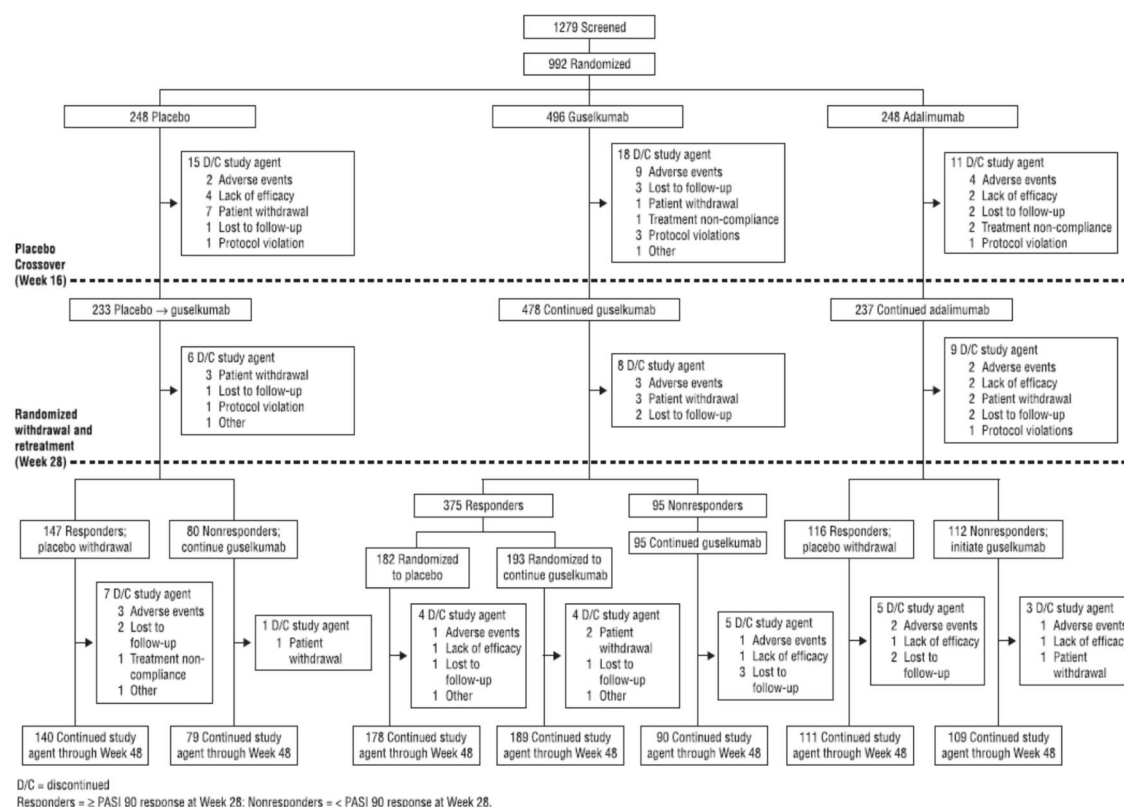
- 5.60. O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com guselcumab é superior a placebo em relação ao *outcome* pontuação PASI 90 na semana 16, e superior ao adalimumab, em relação ao *outcome* proporção de doentes atingindo uma pontuação *Investigator Global Assessment* [IGA] 0 ou 1, na semana 48.
- 5.61. Os *outcomes* foram testados numa sequência fixa (ver Tabela 7) para controlar para multiplicidade.
- 5.62. As análises de eficácia primária e algumas análises de eficácia secundária foram realizadas na população *intention-to-treat*, que incluiu todos os doentes randomizados. Para comparar a manutenção da dose com interrupção de tratamento nos principais *outcomes* secundários, foram incluídos todos os doentes submetidos à segunda randomização que tinham avaliações PASI após a semana 28. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.
- 5.63. Em relação aos *outcomes* binários, os doentes que descontinuaram precocemente o tratamento de estudo por falta de eficácia, eventos adversos, ou início de terapêutica para a psoríase proibida pelo estudo foram considerados não respondedores. Nos doentes que saíram precocemente do estudo, os valores de *follow up* em falta (variáveis contínuas) foram imputados usando o método *last observation carried forward*.

Resultados

Fluxo de doentes

- 5.64. O estudo VOYAGE-2² foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 992 doentes adultos, com psoríase em placas moderada a severa, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1, para receberem guselcumab (n= 496), adalimumab (n= 284), ou placebo (n= 284), e avaliou a proporção de doentes com pele limpa ou quase limpa avaliada na semana 48.
- 5.65. O estudo teve várias mudanças de tratamento ao longo das 48 semanas. O fluxo de doentes é apresentado na Figura 6.

Figura 6: Fluxo de doentes no estudo VOYAGE-2



Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

5.66. As características basais dos doentes por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: Características basais das populações no estudo VOYAGE-2

	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Total
Randomized patients, n	248	496	248	992
Age, y				
Mean $\pm$ SD	43.3 $\pm$ 12.4	43.7 $\pm$ 12.2	43.2 $\pm$ 11.9	43.5 $\pm$ 12.2
Men	173 (69.8)	349 (70.4)	170 (68.5)	692 (69.8)
Race				
White	206 (83.1)	408 (82.3)	200 (80.6)	814 (82.1)
Asian	27 (10.9)	72 (14.5)	37 (14.9)	136 (13.7)
Black	8 (3.2)	6 (1.2)	5 (2.0)	19 (1.9)
BMI, kg/m ²				
Mean $\pm$ SD	29.6 $\pm$ 6.6	29.6 $\pm$ 6.5	29.6 $\pm$ 6.6	29.6 $\pm$ 6.5
Median (IQR)	28.4 (25.2-33.4)	28.5 (25.5-32.6)	28.3 (25.1-33.1)	28.4 (25.2-33.0)
Duration of psoriasis, y				
Mean $\pm$ SD	17.9 $\pm$ 11.9	17.9 $\pm$ 12.0	17.6 $\pm$ 11.7	17.8 $\pm$ 11.9
Body surface area involvement, %				
Mean $\pm$ SD	28.0 $\pm$ 16.5	28.5 $\pm$ 16.4	29.1 $\pm$ 16.7	28.5 $\pm$ 16.5
IGA score, 0-4				
Mild, 2	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Moderate, 3	191 (77.0)	380 (76.6)	195 (78.6)	766 (77.2)
Severe, 4	57 (23.0)	115 (23.2)	53 (21.4)	225 (22.7)
PASI score, 0-72				
Mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 8.0	21.9 $\pm$ 8.8	21.7 $\pm$ 9.0	21.8 $\pm$ 8.6
Median (IQR)	19.0 (15.65-25.20)	19.2 (15.30-25.80)	19.0 (15.25-25.70)	19.0 (15.35-25.60)
ss-IGA score, 0-4	212 (85.5)	423 (85.3)	205 (82.7)	840 (84.7)
Absence of disease, 0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very mild, 1	10 (4.7)	15 (3.5)	11 (5.4)	36 (4.3)
Mild, 2	33 (15.6)	80 (18.9)	43 (21.0)	156 (18.6)
Moderate, 3	133 (62.7)	267 (63.1)	118 (57.6)	518 (61.7)
Severe, 4	36 (17.0)	61 (14.4)	33 (16.1)	130 (15.5)
f-PGA score, 0-4	139 (56.0)	280 (56.5)	139 (56.0)	558 (56.3)
Cleared, 0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Minimal, 1	16 (11.5)	34 (12.1)	15 (10.8)	65 (11.6)
Mild, 2	40 (28.8)	92 (32.9)	51 (36.7)	183 (32.8)
Moderate, 3	65 (46.8)	122 (43.6)	59 (42.4)	246 (44.1)
Severe, 4	18 (12.9)	32 (11.4)	14 (10.1)	64 (11.5)
NAPSI score, 0-8	140 (56.5)	280 (56.5)	140 (56.5)	560 (56.5)
Mean $\pm$ SD	5.0 $\pm$ 2.0	4.8 $\pm$ 2.0	4.5 $\pm$ 1.9	4.7 $\pm$ 2.0
hf-PGA score, 0-4	67 (27.0)	127 (25.6)	62 (25.0)	256 (25.8)
Cleared, 0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Almost cleared, 1	4 (6.0)	13 (10.2)	6 (9.7)	23 (9.0)
Mild, 2	23 (34.3)	43 (33.9)	17 (27.4)	83 (32.4)
Moderate, 3	35 (52.2)	58 (45.7)	32 (51.6)	125 (48.8)
Severe, 4	5 (7.5)	13 (10.2)	7 (11.3)	25 (9.8)
Psoriatic arthritis	46 (18.5)	89 (17.9)	44 (17.7)	179 (18.0)
Prior treatments				
Topical agents	233 (94.0)	477 (96.2)	237 (96.0)	947 (95.6)
Phototherapy	137 (55.2)	293 (59.1)	135 (54.7)	565 (57.0)
Conventional systemic agents	149 (60.1)	331 (66.7)	159 (64.1)	639 (64.4)
Biologic agents	54 (21.8)	101 (20.4)	49 (19.8)	204 (20.6)
SF-36 [0-100], n	248	494	246	988
PCS score				
Mean $\pm$ SD	47.3 $\pm$ 9.5	47.5 $\pm$ 9.2	48.9 $\pm$ 8.5	47.8 $\pm$ 9.1
Median	49.0	49.1	50.0	49.4
MCS score				
Mean $\pm$ SD	45.0 $\pm$ 11.3	44.3 $\pm$ 11.5	43.9 $\pm$ 11.5	44.4 $\pm$ 11.5
Median	46.0	46.1	45.4	45.9
DLQI score [0-30], n	248	495	247	990
Mean $\pm$ SD	15.1 $\pm$ 7.2	14.7 $\pm$ 6.9	15.0 $\pm$ 6.9	14.9 $\pm$ 7.0
PSSD [0-100], n	198	411	201	810
Sign score				
Mean $\pm$ SD	60.9 $\pm$ 20.2	56.3 $\pm$ 22.5	56.8 $\pm$ 21.5	57.6 $\pm$ 21.8
Symptom score				
Mean $\pm$ SD	58.6 $\pm$ 23.6	54.2 $\pm$ 26.1	53.8 $\pm$ 26.1	55.1 $\pm$ 25.6

Values are reported as n (%), unless otherwise indicated.

BMI, Body mass index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; f-PGA, Fingernail Physician Global Assessment; hf-PGA, Physician Global Assessment of hands and/or feet; IGA, Investigator Global Assessment; IQR, Interquartile Range; MCS, Mental Component Score; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PCS, Physical Component Score; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; SF-36, Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; ss-IGA, scalp-specific Investigator Global Assessment.

Fonte: Extraído de referência 3

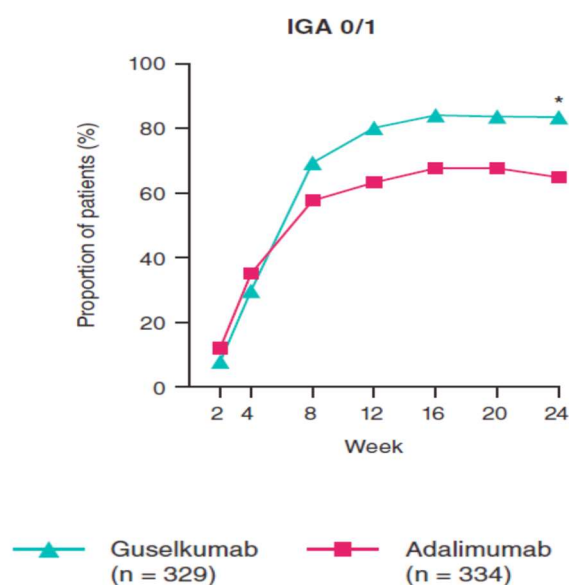
Eficácia

Período de comparador ativo (semanas 0 a 24)

Investigator Global Assessment [IGA] 0 ou 1

- 5.67. A proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 16, foi de 70,0% no grupo guselcumab, e de 46,8% no grupo adalimumab ($p<0,001$). A proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 24, foi de 75,2% no grupo guselcumab, e de 54,8% no grupo adalimumab ($p<0,001$).
- 5.68. Estes dados podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: *Proporção de doentes com Investigator Global Assessment [IGA] 0 ou 1*

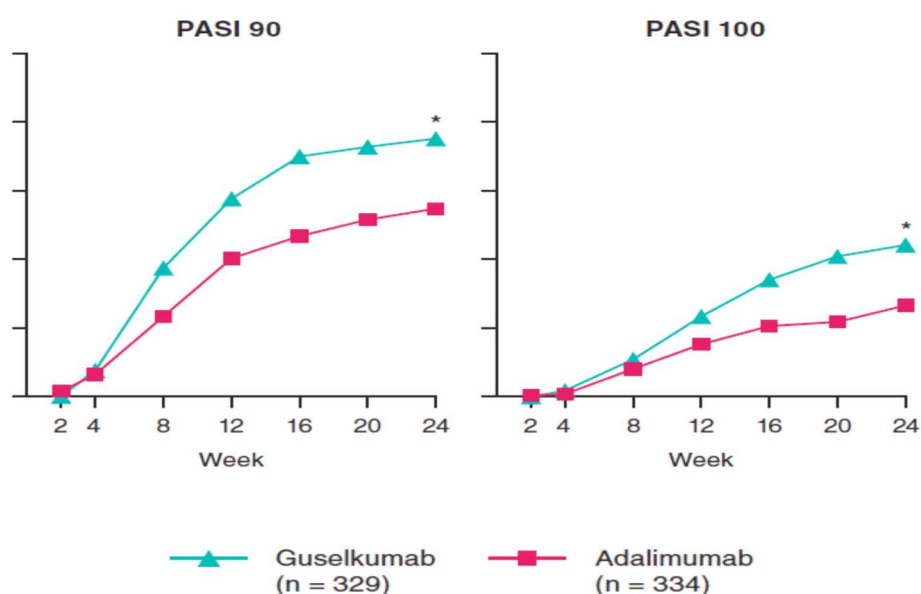


Psoriasis Area and Severity Index [PASI]

- 5.69. A proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 16, foi de 86,3% no grupo guselcumab, e de 68,5% no grupo adalimumab ($p<0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 24, foi de 89,1% no grupo guselcumab, e de 71,0% no grupo adalimumab ($p<0,001$).

- 5.70. A proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 16, foi de 70,0% no grupo guselcumab, e de 46,8% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 24, foi de 75,2% no grupo guselcumab, e de 54,8% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 5.71. A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 16, foi de 34,1% no grupo guselcumab, e de 20,6% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 24, foi de 44,2% no grupo guselcumab, e de 26,6% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 5.72. Estes dados podem ser observados na Figura 8.

Figura 8: *Proporção de doentes com PASI 90 e 100*



Medidas de psoríase regional

- 5.73. As medidas de psoríase regional avaliadas foram *Scalp-Specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA], *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI], *Fingernail Physician Global Assessment* [f-PGA], e *Physician Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA].
- 5.74. Os resultados utilizando estas medidas estão representados na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados de eficácia

	Wk 16			Wk 24	
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab
Physician-reported outcomes					
IGA score, n	248	496	248	496	248
IGA 0	2 (0.8)	215 (43.3)	71 (28.6)	257 (51.8)	78 (31.5)
IGA 0/1	21 (8.5)	417 (84.1)	168 (67.7)	414 (83.5)	161 (64.9)
PASI response, n	248	496	248	496	248
PASI 100	2 (0.8)	169 (34.1)	51 (20.6)	219 (44.2)	66 (26.6)
PASI 90	6 (2.4)	347 (70.0)	116 (46.8)	373 (75.2)	136 (54.8)
PASI 75	20 (8.1)	428 (86.3)	170 (68.5)	442 (89.1)	176 (71.0)
Baseline ss-IGA score ≥ 2 , n	202	408	194	408	194
ss-IGA 0/1*	22 (10.9)	329 (80.6)	130 (67.0)	348 (85.3)	131 (67.5)
Baseline f-PGA score ≥ 2 , n	123	246	124	246	124
f-PGA 0/1*	18 (14.6)	128 (52.0)	74 (59.7)	154 (62.6)	83 (66.9)
NAPSI, n	140	280	140	280	140
Mean percent improvement	1.8 $\pm$ 53.8	39.6 $\pm$ 45.6	46.9 $\pm$ 48.1	55.0 $\pm$ 46.8	53.7 $\pm$ 49.5
Baseline hf-PGA score ≥ 2 , n	63	114	56	114	56
hf-PGA 0/1	9 (14.3)	88 (77.2)	40 (71.4)	93 (81.6)	37 (66.1)
Patient-reported outcomes					
SF-36, n	248	494	246	494	246
PCS score					
Mean	0.94 $\pm$ 6.6	5.46 $\pm$ 7.8	3.92 $\pm$ 6.6	5.60 $\pm$ 8.1	3.65 $\pm$ 7.2
Median	0.75	4.26	3.10	4.44	3.20
MCS score					
Mean	0.57 $\pm$ 8.8	5.66 $\pm$ 9.5	4.57 $\pm$ 9.4	5.96 $\pm$ 10.2	4.16 $\pm$ 10.3
Median	0.57	3.90	3.25	4.44	3.31
DLQI, n	248	496	248	495	247
Change in DLQI	-2.6 $\pm$ 6.9	-11.3 $\pm$ 6.8	-9.7 $\pm$ 6.8	-11.9 $\pm$ 7.0	-9.9 $\pm$ 7.4
Baseline DLQI score > 1 , n	246	491	246	491	246
DLQI score 0/1	8 (3.3)	254 (51.7)	96 (39.0)	283 (57.6)	101 (41.1)
PSSD, n	198	411	201	411	201
Change in symptom score	-8.3 $\pm$ 23.7	-40.4 $\pm$ 26.5	-32.8 $\pm$ 24.9	-42.1 $\pm$ 26.8	-31.9 $\pm$ 27.0
Change in sign score	-9.8 $\pm$ 22.8	-42.9 $\pm$ 23.7	-34.6 $\pm$ 23.5	-44.5 $\pm$ 24.1	-33.6 $\pm$ 25.3
PSSD symptom score ≥ 1 at baseline, n	198	410	200	410	200
Symptom score of 0	0 (0.0)	112 (27.3)	30 (15.0)	144 (35.1)	45 (22.5)
PSSD sign score ≥ 1 at baseline, n	198	411	201	411	201
Sign score of 0	0 (0.0)	86 (20.9)	21 (10.4)	114 (27.7)	34 (16.9)

Values are reported as n (%) or mean $\pm$ SD.

DLQI, Dermatology Life Quality Index; f-PGA, fingernail Physician Global Assessment; hf-PGA, Physician Global Assessment of hands and/or feet; IGA, Investigator Global Assessment; MCS, Mental Component Score; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75, 75% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PASI 90, 90% or greater improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PASI 100, 100% improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index score; PCS, Physical Component Score; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; SF-36, Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; ss-IGA, scalp-specific Investigator Global Assessment.

*Includes only patients also achieving ≥ 2 -grade improvement in ss-IGA and hf-PGA and ≥ 1 -grade improvement in f-PGA score.

Dermatology Life Quality Index [DLQI]

- 5.75. Na semana 16, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,3 \pm 6,8$ no grupo guselcumab, e de $-9,7 \pm 6,8$ no grupo adalimumab. Na semana 24, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,9 \pm 7,0$ no grupo guselcumab, e de $-9,9 \pm 7,4$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$).

Psoriasis Symptoms and Signs Diary [PSSD]

- 5.76. A variação na pontuação de sintomas da PSSD, na semana 16, foi de $-40,4 \pm 26,5$ no grupo guselcumab, e de $-32,8 \pm 24,9$ no grupo adalimumab. Na semana 24, a variação na pontuação DLQI foi de $-42,1 \pm 26,8$ no grupo guselcumab, e de $-31,9 \pm 27,0$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$). A variação na pontuação de sinais da PSSD, na semana 16, foi de $-42,9 \pm 23,7$ no grupo guselcumab, e de $-34,6 \pm 23,5$ no grupo adalimumab. Na semana 24, a variação na pontuação PSSD foi de $-44,5 \pm 24,1$ no grupo guselcumab, e de $-33,6 \pm 25,3$ no grupo adalimumab ($p < 0,001$).

Mudança para guselcumab dos doentes não respondedores ao adalimumab

- 5.77. De acordo com a empresa, 112 não respondedores ao adalimumab iniciaram tratamento com guselcumab, tendo nestes doentes a taxa de resposta PASI 90 e PASI 100 aumentado às 48 semanas para 66,1% e 28,6%, respetivamente.

Segurança

- 5.78. Os eventos adversos mais frequentes nos diferentes períodos de tratamento estão representados na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados de segurança

	Wk 0-16			Wk 0-28		Wk 16-28	Wk 28-48	
	Placebo-controlled period			Active comparator-controlled period			Randomized withdrawal and retreatment period	
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab	Adalimumab		Placebo → guselkumab	Maintenance group ^a
Patients treated, n	248	494	248	494	248	233	192	182
Mean duration of follow-up, wk	15.89	16.14	16.07	27.70	27.45	11.95	20.02	19.47
At least 1 AE	111 (44.8)	235 (47.6)	120 (48.4)	288 (58.3)	156 (62.9)	78 (33.5)	99 (51.6)	81 (44.5)
Common AEs ^c								
Nasopharyngitis	16 (6.5)	35 (7.1)	20 (8.1)	51 (10.3)	34 (13.7)	12 (5.2)	22 (11.5)	23 (12.6)
Headache	7 (2.8)	25 (5.1)	5 (2.0)	29 (5.9)	9 (3.6)	5 (2.1)	3 (1.6)	2 (1.1)
Upper respiratory tract infection	10 (4.0)	16 (3.2)	4 (1.6)	25 (5.1)	10 (4.0)	5 (2.1)	9 (4.7)	10 (5.5)
Discontinued study agent because of AE	2 (0.8)	7 (1.4)	4 (1.6)	11 (2.2)	6 (2.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least 1 SAE	3 (1.2)	8 (1.6)	6 (2.4)	18 (3.6)	9 (3.6)	4 (1.7)	2 (1.0)	3 (1.6)
Infections	46 (18.5)	106 (21.5)	58 (23.4)	153 (31.0)	87 (35.1)	41 (17.6)	55 (28.6)	50 (27.5)
Requiring treatment	17 (6.9)	35 (7.1)	19 (7.7)	58 (11.7)	29 (11.7)	19 (8.2)	23 (12.0)	9 (4.9)
Serious infections	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
Malignancies ^d	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NMSc ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
MACE ^f	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Values are n (%) unless otherwise indicated.

AE, Adverse event; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, nonmelanoma skin cancer; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SAE, serious adverse event.

*Includes guselkumab wk-28 90% or greater improvement in PASI score from baseline (PASI 90) responders rerandomized at wk 28 to continue guselkumab 100 mg every 8 wk.

†Includes guselkumab wk-28 PASI 90 responders rerandomized at wk 28 to placebo (withdrawal), then retreated with guselkumab 100 mg every 8 wk after 50% or more loss of wk-28 PASI 90 response.

‡Occurred in at least 5% of patients in any treatment group.

§Includes malignancies other than NMSC (prostate cancer, n = 1).

||Includes basal cell and squamous cell carcinomas.

¶Includes sudden cardiac death, myocardial infarction, and stroke.

Fonte: Extraído de referência 3

Meta-análise⁴ em rede comparando guselcumab com outros biológicos na fase de indução do tratamento

Desenho de estudo

- 5.79. A empresa submeteu uma revisão sistemática⁴ que teve por objetivo identificar estudos randomizados controlados sobre eficácia e segurança dos tratamentos usados no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave.
- 5.80. A pesquisa foi atualizada pela última vez em agosto de 2017 sem restrição de datas. Esta análise teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) os tratamentos de indução de doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados de guselcumab e outros biológicos (incluindo apremilast) usados no tratamento de psoríase em placas moderada a grave (Tabela 11). A pesquisa incluiu a Medline, Embase, e Cochrane Library. Foram identificados 5.794 citações, dos quais 45 estudos (61 publicações) foram o objeto da corrente análise.

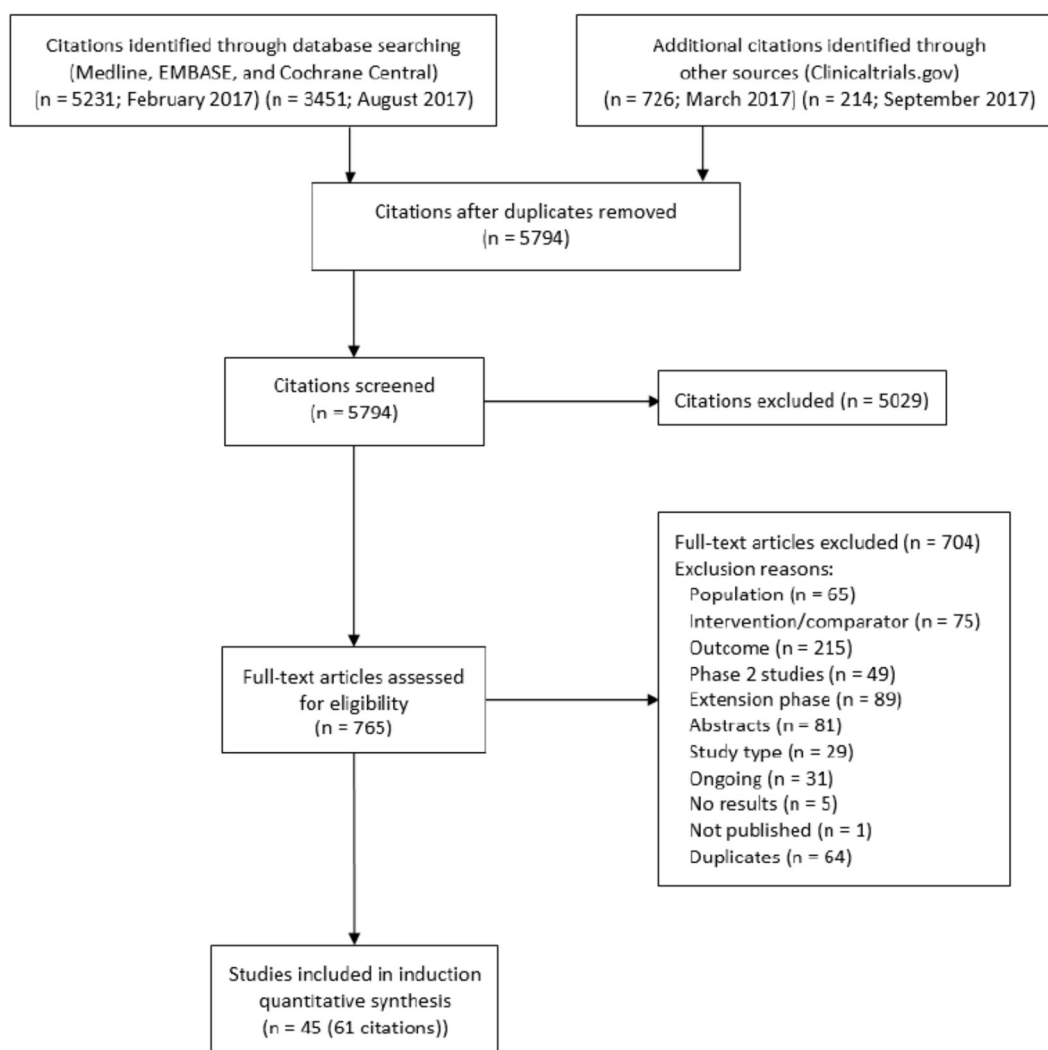
Tabela 11: *Protocolo de estudo*

Mechanism of Action	Name (generic/trade)	Dosing Regimen
Anti-TNF α	Adalimumab/Humira ^a	80 mg subcutaneously, then 40 mg every other week starting one week after initial dose
	Etanercept/Enbrel ^b	50 mg subcutaneously twice weekly 50 mg subcutaneously once weekly 25 mg subcutaneously twice weekly
	Infliximab/Remicade ^a	5 mg/kg intravenously at weeks 0, 2, and 6, then every eight weeks
IL 12/23	Ustekinumab/Stelara	45 mg subcutaneously at week 0 and 4, then every 12 weeks 90 mg subcutaneously at week 0 and 4, then every 12 weeks 45 mg for <100kg or 90 mg for $\geq$ 100kg, subcutaneously at week 0 and 4, then every 12 weeks
	Guselkumab/unknown ^b	100 mg subcutaneously at weeks 0, 4, 12, then every eight weeks
	Tildrakizumab/unknown ^b	100 mg or 200 mg subcutaneously at weeks 0, 4, 16, then every 12 weeks
IL 23	Risankizumab/unknown ^b	90 mg or 180 mg subcutaneously at weeks 0, 4, 16, then every 12 weeks
	Secukinumab/Cosentyx	300 mg subcutaneously at weeks 0, 1, 2, 3, 4, then every four weeks 150 mg subcutaneously at weeks 0, 1, 2, 3, 4, then every four weeks
	Ixekizumab/Taltz	160 mg subcutaneously at week 0, then 80 mg at weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12, then 80 mg every four weeks
IL 17-A	Brodalumab/unknown ^a	140 mg subcutaneously, every two weeks 210 mg subcutaneously, every two weeks
	PDE-4	Apremilast/Otezla
		5-day titration then 30 mg orally twice daily after that

^a Biosimilars were also eligible for inclusion.

^b Not yet approved for administration.

KEY: IL = interleukin; PDE = phosphodiesterase; TNF = tumor necrosis factor.

Figura 10: *Resultados da revisão sistemática*

Fonte: Extraído de referência 4

Critérios de inclusão e exclusão

- 5.81. A pesquisa incluiu estudos randomizados controlados sobre eficácia e segurança dos tratamentos usados no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave.
- 5.82. Os critérios de inclusão estão representados na Tabela 12.

Tabela 12: Critérios de inclusão e exclusão

Item	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Adults (aged 18 years and older) with moderate to severe chronic plaque psoriasis	Patient populations that only included patients with psoriatic arthritis or that excluded psoriatic arthritis patients completely
Intervention	Guselkumab	
Comparators ^a	• Anti-TNFα agents and their biosimilars: adalimumab, etanercept, infliximab • Anti-IL-12/23 agent: ustekinumab • Anti-IL-23 agents: tildrakizumab, risankizumab • IL-17A agents: brodalumab, ixekizumab, secukinumab • Anti PDE-4 agent: apremilast • Placebo	Treatment regimens not listed in Table 3.2
Outcomes	• PASI 50, PASI 75, PASI 90, and PASI 100 • Dermatology Life Quality Index (DLQI) %0/1 • Physician's Global Assessment (PGA/IGA) %0/1 • Adverse event (AE) • Serious adverse event (SAE) • Withdrawal due to an adverse event (WDAE)	Articles investigating molecular, genetic, pathologic, or pharmacokinetic/pharmacodynamic outcomes without outcomes of interest
Study Design	• Published RCTs • English language	Phase II RCTs were excluded at full-text screening phase

^a See Table 3.2 for the included treatment regimens.

KEY: IL = interleukin; NMA = network meta-analysis; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PDE = phosphodiesterase; RCT = randomized controlled trial; TNF = tumor necrosis factor.

Fonte: Extraído de referência 4

Outcomes

- 5.83. Os *outcomes* selecionados foram: resposta PASI 50, resposta PASI 75, resposta PASI 90, resposta PASI 100, pontuação *Physician's Global Assessment (PGA) / Investigator's Global Assessment (IGA)*, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, eventos adversos, eventos adversos graves, e interrupção de tratamento por eventos adversos.

Análise estatística

- 5.84. Para cada *outcome*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respectivos intervalos credíveis a 95%. As comparações emparelhadas entre intervenções são reportadas como *risk ratios* e como *risk differences*. Foi usada a curva da *Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA)* para refletir o ranking dos tratamentos.

Este parâmetro, expresso em percentagem, mostra a probabilidade relativa de uma intervenção estar entre as melhores opções (os valores de SUCRA variam entre 0 e 100%). Adicionalmente, foram usados modelos de meta-análise em rede Bayesianas para estimar a probabilidade absoluta de atingir uma resposta com uma intervenção e a probabilidade de uma intervenção atingir uma resposta em comparação com outra intervenção para todas as comparações emparelhadas. Foram utilizadas técnicas Bayesianas usando *priors* não informativos.

- 5.85. Na análise basal, para as comparações foi utilizado o modelo *fixed-effect* e *random effects*, sendo usado o melhor modelo.
- 5.86. Uma avaliação detalhada da heterogeneidade foi conduzida antes de efetuar a meta-análise em rede. Dada a heterogeneidade (refletida em diferenças na resposta ao placebo), no caso de *outcomes* dicotômicos, foi utilizada análise de meta-regressão para ajustamento do risco basal, nomeadamente, percentagem de doentes previamente tratados com terapêutica biológica, raça, PASI basal, DLQI basal, idade, e peso (Tabela 13).

Tabela 13: Abordagem para corrigir a heterogeneidade entre estudos

Meta-Regression Adjustment for:	Rationale for Analysis
Placebo response rate (baseline risk adjustment)	Inspection of placebo group event rates in Section 3.0 identified notable variation across studies. Placebo response rates are often a proxy for collective differences in patient/study characteristics between studies and are often correlated with treatment effects. Meta-regression adjustment for variability in response rates (baseline risk) will adjust for disparities related to this covariate across the set of studies analyzed.
Percentage of patients with a history of past biologic use	Patients' past use of one or more biologic therapies for psoriasis may influence their response to subsequent biologic interventions. Inspection of the proportions of patients with past biologic therapies in Section 3 identified notable variation across studies. Meta-regression adjustment for the proportion of patients in each study will adjust for disparities related to this covariate across the set of studies analyzed.
Mean patient body weight	Patients' increased body mass was indicated by participating clinical experts to influence their response to biologic interventions potentially. Meta-regression adjustment for the mean body mass of patients in each study will adjust for disparities related to this covariate across the set of studies analyzed.
Duration of psoriasis	Patients' duration of psoriasis may be representative of both severity of disease as well as exposure to past lines of therapy. Meta-regression adjustment for this factor will help account for differences in these features which may vary between study populations.
Age	Patients' increased age was indicated by participating clinical experts to influence their response to biologic interventions potentially. Meta-regression adjustment for the mean age of patients in each study will adjust for disparities related to this covariate across the set of studies analyzed.
Race	Patients' race was indicated by participating clinical experts to influence their response to biologic interventions. Meta-regression adjustment to account for the race distribution of enrolled patients in each study will adjust for disparities related to this covariate across the set of studies analyzed.
Baseline PASI score	Patients' baseline PASI score was indicated by participating clinical experts to influence the likelihood of achieving PASI 90 response. Meta-regression adjustment for the mean baseline PASI score of patients in each study will adjust for disparities related to this covariate across the set of studies analyzed.
Induction period (eg, trial or placebo-controlled)	The induction period (eg, trial or placebo-controlled period) varied across studies (10 weeks to 16 weeks). A meta-regression on the length of the induction period for the NMA was attempted, but it was not possible given a meta-regression requires variation in induction period within connections of the network which was not available (ie, within pairwise comparisons in the network have same induction period so meta-regression not possible).

KEY: NMA = network meta-analysis; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; RCT = randomized controlled trial.

Fonte: Extraído de referência 4

Resultados

Características dos doentes

5.87. As características basais dos doentes encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14: Características basais dos doentes

Author, Publication Date; Trial Name (if available)	Induction Period (weeks)	Treatment	Sample Size (N)	Baseline Characteristics							
				Male (%)	Mean Age (years)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of Psoriasis (years)	Prior Biologic Use (%)	Baseline PASI Score	Baseline DLQI Score
Saurat ³⁵ 2008; CHAMPION	16	PBO	53	66.0	40.7	92.5	82.6	18.8	NR	19.2	11.7
		ADA 40 mg	108	64.8	42.9	95.4	81.7	17.9	NR	20.2	11.8
Menter ²⁶ 2008; REVEAL	16	PBO	398	64.6	45.4	90.2	94.1	18.4	13.3	18.8	11.4
		ADA 40 mg	814	67.1	44.1	91.2	92.3	18.1	11.9	19.0	11.3
Asahina ¹⁰ 2010	16	PBO	46	89.1	43.9	NR	71.3	15.5	NR	29.1	8.4
		ADA 40 mg	43	81.4	44.2	NR	67.4	14.0	NR	30.2	8.5
Cai ¹³ 2017	12	PBO	87	66.7	43.8	NR	67.0	15.8	NR	25.6	13.4
		ADA 40 mg	338	75.1	43.1	NR	69.7	14.8	NR	28.2	14.7
Papp ⁴⁵ 2017	16	ADA 40 mg	175	66.3	44.0	89.7	NR	NR	17.1	20.5	NR
		ABP 501 40 mg	175	64	45.1	95.4	NR	NR	18.9	19.7	NR
Papp ³¹ 2005	12	PBO	204	64.0	44.8	91.0	NR	19.4	NR	18.6	12.2
		ENT 25 mg BIW	204	65.0	45.4	92.0	NR	22.2	NR	19.1	11.5
		ENT 50 mg BIW	203	67.0	45.2	89.0	NR	19.9	NR	19.5	11.4
Leonardi ²⁴ 2003	12	PBO	168	63.0	45.6	90.0	NR	18.4	NR	18.3	12.8
		ENT 25 mg BIW	167	67.0	45.4	85.0	NR	18.5	NR	18.5	12.7
		ENT 50 mg BIW	168	65.0	44.8	87.0	NR	18.6	NR	18.4	11.3
Tyring ⁴¹ 2006	12	PBO	309	70.0	45.6	88.0	NR	19.7	NR	18.1	12.5
		ENT 50 mg BIW	311	65.0	45.8	90.0	NR	20.1	NR	18.3	12.1
Gottlieb ¹⁶ 2011; M10-114	12	PBO	68	69.1	44.0	95.6	96.5	19.1	14.7	18.5	NR
		ENT 50 mg BIW	141	69.5	43.1	90.1	94.5	17.0	14.2	19.4	NR
Strober ³⁶ 2011; M10-315	12	PBO	72	63.9	45.0	93.1	92.9	15.5	4.2	18.3	NR
		ENT 50 mg BIW	139	61.2	45.2	91.4	96.9	15.2	7.9	18.5	NR
Bachelez ¹¹ 2015	12	PBO	108	66.0	48.5	84.0	84.2	NR	11.0	26.5	12.3
		ENT 50 mg BIW	336	70.0	44.0	87.0	88.9	NR	11.0	28.6	12.7
van de Kerkhof ⁴² 2008	12	PBO	46	54.4	43.6	NR	79.1	17.3	NR	21.0	13.6
		ENT 50 mg QW	96	61.5	45.9	NR	83.4	19.3	NR	21.4	13.2
	12	ENT 50 mg QW	137	73.7	43.9	62.8	86.6	16.6	NR	20.9	15.0

Fonte: Extraído de referência 4

(continuação)

Author, Publication Date; Trial Name (if available)	Induction Period (weeks)	Treatment	Sample Size (N)	Baseline Characteristics							
				Male (%)	Mean Age (years)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of Psoriasis (years)	Prior Biologic Use (%)	Baseline PASI Score	Baseline DLQI Score
Strohal ³⁷ 2013; PRISTINE		ENT 50 mg BIW	136	65.4	44.0	64.7	83.7	18.1	NR	21.4	14.1
Griffiths ¹⁹ 2016; EQUALITY	12	ENT 50 mg BIW	267	64.4	42.7	98.9	85.9	17.8	NR	22.5	NR
		ERE 50 mg BIW	264	59.5	42.1	99.6	86.3	17.6	NR	22.5	NR
de Vries ¹⁴ 2016; PIECE	12	IFX 5 mg/kg	25	72.0	45.9	NR	NR	21.5	12.0	17.8	NR
		ENT 50 mg BIW	23	56.0	42.4	NR	NR	17.9	21.7	15.9	NR
Reich ³⁴ 2005; EXPRESS I	10	PBO	77	79.0	43.8	NR	89.3	17.3	NR	22.8	11.8
		IFX 5 mg/kg	301	69.0	42.6	NR	85.9	19.1	NR	22.9	12.7
Menter ²⁵ 2007; EXPRESS II	10	PBO	208	69.2	44.4	90.9	91.1	17.8	13.0	19.8	13.4
		IFX 5 mg/kg	314	65.0	44.5	93.3	92.2	19.1	14.3	20.4	13.1
Yang ⁴³ 2012	10	PBO	45	77.8	40.1	NR	67.4	16.0	NR	25.3	14.4
		IFX 5 mg/kg	84	71.4	39.4	NR	68.2	16.0	NR	23.9	14.4
Torii ³⁹ 2010	10	PBO	19	73.7	43.3	NR	69.7	11.1	NR	33.1	10.5
		IFX 5 mg/kg	35	62.9	46.9	NR	68.5	14.2	NR	31.9	12.7
Blaauvelt ¹² 2015; FEATURE	12	PBO	59	66.1	46.5	96.6	88.4	20.2	44.1	21.1	NR
		SEC 150 mg	59	67.8	46.0	86.4	93.7	20.4	47.5	20.5	NR
		SEC 300 mg	59	64.4	45.1	91.5	92.6	18.0	39.0	20.7	NR
Thaci ³⁸ 2015; CLEAR	12	SEC 300 mg	337	68.0	45.2	88.7	87.4	19.6	14.2	21.7	13.4
		UST 45/90 mg	339	74.3	44.6	85.0	87.2	16.1	13.0	21.5	13.2
Paul ³² 2015; JUNCTURE	12	PBO	61	62.3	43.7	96.7	90.2	19.9	21.3	19.4	NR
		SEC 150 mg	61	67.2	43.9	95.1	93.7	20.6	24.6	22.0	NR
		SEC 300 mg	60	76.7	46.6	93.3	91.0	21.0	25.0	18.9	NR
Langley ²¹ 2014; ERASURE	12	PBO	248	69.4	45.4	71.0	89.7	17.3	29.4	21.4	12.0
		SEC 150 mg	245	68.6	44.9	69.8	87.1	17.5	29.8	22.3	13.4
		SEC 300 mg	245	69.0	44.9	69.8	88.8	17.4	28.6	22.5	13.9
Langley ²¹ 2014; FIXTURE	12	PBO	326	72.7	44.1	66.9	82.0	16.6	10.7	24.1	13.4
		ENT 50 mg BIW	326	71.2	43.8	67.2	84.6	16.4	13.8	23.2	13.4
		SEC 150 mg	327	72.2	45.4	67.0	83.6	17.3	13.8	23.7	13.4
		SEC 300 mg	327	68.5	44.5	68.5	83.0	15.8	11.6	23.9	13.3
Mrowietz ²⁷ 2015; SCULPTURE	12	SEC 150 mg	482	63.3	45.3	72.4	85.2	17.2	26.8	24.0	NR
		SEC 300 mg	484	68.8	46.7	70.9	85.1	17.4	29.1	23.3	NR
Gordon ¹⁵ 2016; UNCOVER 1	12	PBO	431	70.3	46.0	93.0	92.0	20.0	42.0	20.0	12.8
		IXE 80 mg Q2W	433	67.2	45.0	92.6	92.0	20.0	40.0	20.0	13.4
Griffiths ¹⁷ 2015; UNCOVER 2	12	PBO	168	71.4	45.0	88.7	92.0	19.0	25.6	21.0	12.8
		ENT 50 mg BIW	358	65.9	45.0	93.5	93.0	19.0	21.2	19.0	12.7
		IXE 80 mg Q2W	351	63.0	45.0	94.3	89.0	18.0	23.9	19.0	12.4
Griffiths ¹⁷ 2015; UNCOVER 3	12	PBO	193	71.0	46.0	91.2	91.0	18.0	17.1	21.0	13.0
		ENT 50 mg BIW	382	70.4	46.0	91.9	92.0	18.0	15.7	21.0	12.0
		IXE 80 mg Q2W	385	66.0	46.0	93.8	90.0	18.0	15.1	21.0	12.0
Reich ⁴⁷ 2017; IXORA-S	12	IXE 80 mg Q2W	136	66.2	42.7	93.3	85.8	18.0	13.2	19.9	11.1
		UST 45/90 mg	166	67.5	44.0	95.7	89.4	18.2	15.1	19.8	12.0
Papp ³⁰ 2016; AMAGINE 1	12	PBO	220	73.0	47.0	92.0	90.4	21.0	46.0	19.7	NR
		BRO 140 mg	219	74.0	46.0	90.0	90.6	19.0	45.0	20.0	NR
		BRO 210 mg	222	73.0	46.0	91.0	91.4	20.0	47.0	19.4	NR
Lebwohl ²² 2015; AMAGINE 2	12	PBO	309	71.0	44.0	88.0	92.0	18.0	29.0	20.4	NR
		UST 45/90 mg	300	68.0	45.0	90.0	91.0	19.0	28.0	20.0	NR
		BRO 140 mg	610	68.0	45.0	91.0	92.0	19.0	29.0	20.5	NR

Fonte: Extraído de referência 4

(continuação)

Author, Publication Date; Trial Name (if available)	Induction Period (weeks)	Treatment	Sample Size (N)	Baseline Characteristics							
				Male (%)	Mean Age (years)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of Psoriasis (years)	Prior Biologic Use (%)	Baseline PASI Score	Baseline DLQI Score
Lebwohl ²² 2015; AMAGINE 3	12	BRO 210 mg	612	69.0	45.0	90.0	91.0	19.0	29.0	20.3	NR
		PBO	315	66.0	44.0	93.0	89.0	18.0	24.0	20.1	NR
		UST 45/90 mg	313	68.0	45.0	90.0	90.0	18.0	24.0	20.1	NR
		BRO 140 mg	629	70.0	45.0	91.0	89.0	17.0	25.0	20.1	NR
		BRO 210 mg	624	69.0	45.0	91.0	90.0	18.0	25.0	20.4	NR
Griffiths ¹⁸ 2010; ACCEPT	12	ENT 50 mg BIW	347	70.9	45.7	91.1	90.8	18.8	11.8	18.6	NR
		UST 45 mg	209	63.6	45.1	92.3	90.4	18.9	12.4	20.5	NR
		UST 90 mg	347	67.4	44.8	89.0	91.0	18.7	10.4	19.9	NR
Leonardi ²³ 2008; PHOENIX 1	12	PBO	255	71.8	44.8	NR	94.2	20.4	50.2	20.4	11.8
		UST 45 mg	255	68.6	44.8	NR	93.7	19.7	52.2	20.5	11.1
		UST 90 mg	256	67.6	46.2	NR	93.8	19.6	50.8	19.7	11.6
Papp ²⁹ 2008; PHOENIX 2	12	PBO	410	69.0	47.0	92.9	91.1	20.8	38.8	19.4	12.3
		UST 45 mg	409	69.2	45.1	91.0	90.3	19.3	38.4	19.4	12.2
		UST 90 mg	411	66.7	46.6	91.2	91.5	20.3	36.5	20.1	12.6
Igarashi ²⁰ 2012	12	PBO	32	83.9	48.5	NR	71.2	16.0	0.0	30.3	10.5
		UST 45 mg	64	82.8	46.6	NR	73.2	15.8	1.6	30.1	11.4
		UST 90 mg	62	75.8	46.8	NR	71.1	17.3	0.0	28.7	10.7
Tsai ⁴⁰ 2011; PEARL	12	PBO	60	88.3	40.4	NR	74.6	13.9	15.0	22.9	15.2
		UST 45 mg	61	82.0	40.9	NR	73.1	11.9	21.3	25.2	16.1
Zhu ⁴⁴ 2013; LOTUS	12	PBO	162	75.9	39.2	NR	70.0	14.2	6.8	22.7	13.1
		UST 45 mg	160	78.1	40.1	NR	69.9	14.6	11.9	23.2	13.7
Papp ²⁸ 2015; ESTEEM 1	16	PBO	282	68.8	46.5	88.7	93.7	18.7	28.4	19.4	12.1
		APR 30 mg	562	67.4	45.8	90.2	93.2	19.8	28.8	18.7	12.7
Paul ³² 2015; ESTEEM 2	16	PBO	137	73.0	45.7	93.4	90.5	18.7	32.1	20.0	12.8
		APR 30 mg	274	64.2	45.3	91.2	91.4	17.9	33.6	18.9	12.5
Reich ³³ 2016; LIBERATE	16	PBO	84	70.2	43.4	95.2	89.5	16.6	0.0	19.4	11.4
		ENT 50 mg QW	83	59.0	47.0	90.4	88.1	18.1	0.0	20.3	12.5
		APR 30 mg	83	59.0	46.0	95.2	88.5	19.7	0.0	19.3	13.6
Blauvelt ⁷ 2016; VOYAGE 1	16	PBO	174	68.4	44.9	83.3	88.0	17.6	19.5	20.4	13.3
		GUS 100 mg	329	72.9	43.9	79.6	89.5	17.9	21.6	22.1	14.0
		ADA 40 mg	334	74.6	42.9	82.9	90.5	17.0	21.0	22.4	14.4
Reich ⁸ 2016; VOYAGE 2	16	PBO	248	69.8	43.3	83.1	88.6	17.9	21.8	21.5	15.1
		GUS 100 mg	496	70.4	43.7	82.3	89.2	17.9	20.4	21.9	14.7
		ADA 40 mg	248	68.5	43.2	80.6	87.6	17.6	19.8	21.7	15.0
Reich ⁴⁶ 2017; reSURFACE 1	12	PBO	155	65.0	47.9	65.0	87.5	NR	23.0	19.3	13.2
		TIL 100 mg	309	67.0	46.4	70.0	88.5	NR	23.0	20.0	13.9
		TIL 200 mg	308	73.0	46.9	68.0	88.9	NR	23.0	20.7	13.2
Reich ⁴⁶ 2017; reSURFACE 2	12	PBO	156	72.0	46.4	92.0	88.7	NR	13.0	20.0	13.7
		ENT 50 mg BIW	313	71.0	45.8	92.0	88.0	NR	12.0	20.2	14.5
		TIL 100 mg	307	72.0	44.6	91.0	89.4	NR	13.0	20.5	14.8
		TIL 200 mg	314	72.0	44.6	90.0	88.4	NR	12.0	19.8	13.2

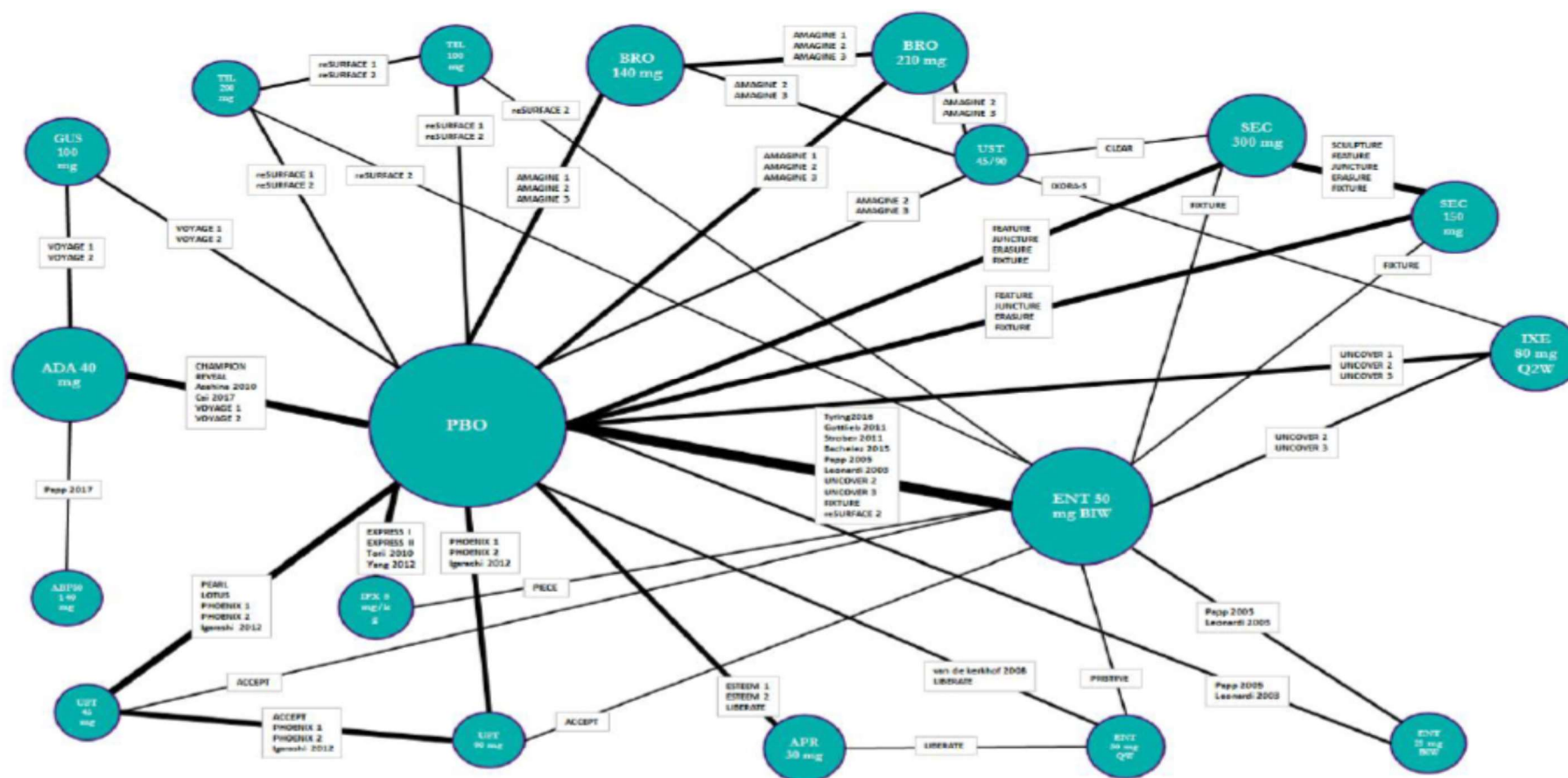
KEY: ADA = adalimumab; APR = apremilast; BIW = twice weekly; BRO = brodalumab; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ENT = etanercept; ERE = Erelzi; GUS = guselkumab; IFX = infliximab; IXE = ixekizumab; NA = not applicable; NR = not reported; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; QW = once per week; Q2W = every two weeks; SEC = secukinumab; TIL = tildrakizumab; UST = ustekinumab.

Fonte: Extraído de referência 5

Eficácia

- 5.88. A rede de evidência para os diferentes *outcomes* na fase de indução do tratamento, incluiu 45 estudos e 26.424 doentes, e encontra-se na Figura 9.

Figura 9: Outcome PASI 90. guselcumab vs comparadores (fase de indução do tratamento)



KEY: ADA = adalimumab; APR = apremilast; BIW = biweekly; BRO = brodalumab; ENT = etanercept; GUS = guselcumab; IFX = infliximab; IXE = ixekizumab; PBO = placebo; QW = once weekly; Q2W = every two weeks; SEC = secukinumab; TIL = tildrakizumab; UST = ustekinumab.

Fonte: Extraído de referência 4

Psoriasis Area and Severity Index [PASI 90]

- 5.89. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.90. Em relação ao *outcome* PASI 90, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,999; IC95% 0,88 a 1,12) e brodalumab 210 mg (risco relativo 1,04; IC95% 0,91 a 1,17), e superior a secucinumab 300 mg (risco relativo 1,20; IC95% 1,04 a 1,37), ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,52; IC95% 1,29 a 1,80), infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 1,30; IC95% 1,09 a 1,55), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,48; IC95% 1,31 a 1,67), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 3,07; IC95% 2,62 a 3,58).

Psoriasis Area and Severity Index [PASI 100]

- 5.91. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.92. Em relação ao *outcome* PASI 100, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,90; IC95% 0,74 a 1,08), a secucinumab 300 mg (risco relativo 1,23; IC95% 0,995 a 1,49), infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 1,78; IC95% 0,36 a 45,11), e brodalumab 210 mg (risco relativo 0,87; IC95% 0,72 a 1,03), e superior a ustecinumab 90 mg (risco relativo 2,97; IC95% 2,12 a 4,16), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,97; IC95% 1,62 a 2,37), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 5,89; IC95% 4,47 a 7,76).

Psoriasis Area and Severity Index [PASI 75]

- 5.93. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.

- 5.94. Em relação ao *outcome* PASI 75, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,94; ICr95% 0,87 a 1,004), secucinumab 300 mg (risco relativo 1,02; ICr95% 0,94 a 1,10), infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,93; ICr95% 0,85 a 1,02), e brodalumab 210 mg (risco relativo 1,02; ICr95% 0,94 a 1,12), e superior ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,17; ICr95% 1,06 a 1,31), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,37; ICr95% 1,26 a 1,51), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,68; ICr95% 1,49 a 1,90).

Psoriasis Area and Severity Index [PASI 50]

- 5.95. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.96. Em relação ao *outcome* PASI 50, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a secucinumab 300 mg (risco relativo 1,02; ICr95% 0,97 a 1,07), e infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 1,01; ICr95% 0,96 a 1,05), e superior a ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,05; ICr95% 1,01 a 1,10), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,13; ICr95% 1,08 a 1,18), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,21; ICr95% 1,14 a 1,27).

Physician's Global Assessment [PGA] 0/1

- 5.97. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.98. Em relação ao *outcome* PGA 0/1, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,91; ICr95% 0,82 a 1,004), secucinumab 300 mg (risco relativo 0,96; ICr95% 0,85 a 1,06), e brodalumab 210 mg (risco relativo 0,94; ICr95% 0,84 a 1,04), inferior a infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,86; ICr95% 0,76 a 0,97), e superior a ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,21; ICr95% 1,05 a 1,40), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,40; ICr95% 1,27 a 1,56), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,87; ICr95% 1,59 a 2,18).

Dermatology Life Quality Index [DLQI]

- 5.99. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.100. Em relação ao *outcome* DLQI, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 1,05; IC95% 0,81 a 1,30), secucinumab 300 mg (risco relativo 1,15; IC95% 0,91 a 1,43), ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,002; IC95% 0,77 a 1,28), e brodalumab 210 mg (risco relativo 1,04; IC95% 0,81 a 1,31), e superior a adalimumab 40 mg (risco relativo 1,35; IC95% 1,19 a 1,57), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,87; IC95% 1,42 a 2,36).

Eventos adversos

- 5.101. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.102. Em relação ao *outcome* eventos adversos, o guselcumab 100 mg mostrou ser inferior ao infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,85; IC95% 0,74 a 0,97), e comparável a todos os outros comparadores: a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,90; IC95% 0,80 a 1,02), secucinumab 300 mg (risco relativo 0,92; IC95% 0,82 a 1,04), ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,05; IC95% 0,92 a 1,29), brodalumab 210 mg (risco relativo 0,95; IC95% 0,84 a 1,08), adalimumab 40 mg (risco relativo 0,98; IC95% 0,90 a 1,08), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 0,96; IC95% 0,85 a 1,07).

Eventos adversos graves

- 5.103. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.104. Em relação ao *outcome* eventos adversos graves, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a todos os comparadores: a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 1,20; IC95% 0,59 a 2,40), secucinumab 300 mg (risco relativo 1,01; IC95% 0,49 a 2,16), ustecinumab

90 mg (risco relativo 1,25; IC95% 0,58 a 2,94), brodalumab 210 mg (risco relativo 1,48; IC95% 0,71 a 3,00), infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,51; IC95% 0,26 a 1,03), e superior a adalimumab 40 mg (risco relativo 1,003; IC95% 0,52 a 1,91), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,20; IC95% 0,61 a 2,22).

Interrupção de tratamento por eventos adversos

- 5.105. Observou-se marcada heterogeneidade entre estudos, nomeadamente, diferenças na resposta do placebo e em valores de I^2 elevados nas comparações emparelhadas. Assim o modelo foi ajustado pelas diferenças na resposta do placebo.
- 5.106. Em relação ao *outcome* interrupção de tratamento por eventos adversos, o guselcumab 100 mg mostrou ser inferior a infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,38; IC95% 0,16 a 0,95), e comparável a todos os outros comparadores: a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,64; IC95% 0,27 a 1,45), secucinumab 300 mg (risco relativo 1,40; IC95% 0,55 a 3,54), ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,15; IC95% 0,36 a 2,90), brodalumab 210 mg (risco relativo 1,14; IC95% 0,44 a 3,20), adalimumab 40 mg (risco relativo 0,97; IC95% 0,44 a 2,05), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 0,83; IC95% 0,37 a 1,82).
- 5.107. Estes dados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: dados de eficácia (PASI 90, risco relativo), ajustada à resposta do placebo

Mechanism of Action	Comparator (vs. Guselkumab 100 mg)	Values >1 Favor Guselkumab 100 mg						Values <1 Favor Guselkumab 100 mg		
		PASI 90	PGA/IGA %0/1	PASI 100	PASI 75	PASI 50	DLQI %0/1	AE	SAE*	WDAE*
NA	Placebo	43.22 (39.06 - 46.88)	15.47 (13.97 - 16.75)	63.33 (54.63 - 72.31)	15.52 (14.4 - 16.40)	6.23 (6.06 - 6.35)	9.66 (7.79 - 11.43)	1.08 (0.97 - 1.19)	1.05 (0.58 - 1.82)	0.99 (0.49 - 2.02)
IL-17 Inhibitor	Ixekizumab 80 mg Q2W	0.999 (0.88 - 1.12)	0.91 (0.82 - 1.004)	0.90 (0.74 - 1.08)	0.94 (0.87 - 1.004)	NA	1.05 (0.81 - 1.30)	0.90 (0.80 - 1.02)	1.20 (0.59 - 2.40)	0.64 (0.27 - 1.45)
	Secukinumab 300 mg	1.20 (1.04 - 1.37)	0.96 (0.85 - 1.06)	1.23 (0.995 - 1.49)	1.02 (0.94 - 1.10)	1.02 (0.97 - 1.07)	1.15 (0.91 - 1.43)	0.92 (0.82 - 1.04)	1.01 (0.49 - 2.16)	1.40 (0.55 - 3.54)
	Brodalumab 210 mg	1.04 (0.91 - 1.17)	0.94 (0.84 - 1.04)	0.87 (0.72 - 1.03)	1.02 (0.94 - 1.12)	NA	1.04 (0.81 - 1.31)	0.95 (0.84 - 1.08)	1.48 (0.71 - 3.00)	1.14 (0.44 - 3.20)
	Secukinumab 150 mg	1.64 (1.39 - 1.96)	1.18 (1.02 - 1.36)	2.29 (1.78 - 2.92)	1.15 (1.05 - 1.28)	1.08 (1.01 - 1.17)	1.39 (1.08 - 1.77)	0.90 (0.79 - 1.02)	0.96 (0.44 - 2.21)	1.53 (0.56 - 4.16)
	Brodalumab 140 mg	1.48 (1.11 - 2.16)	1.26 (1.07 - 1.48)	1.36 (1.12 - 1.66)	1.37 (1.20 - 1.59)	NA	1.38 (1.05 - 1.79)	0.97 (0.85 - 1.10)	0.96 (0.46 - 1.84)	1.05 (0.39 - 3.09)
	Ustekinumab 90 mg	1.52 (1.29 - 1.80)	1.21 (1.05 - 1.4)	2.97 (2.12 - 4.16)	1.17 (1.06 - 1.31)	1.05 (1.01 - 1.10)	1.002 (0.77 - 1.28)	1.05 (0.92 - 1.29)	1.25 (0.58 - 2.94)	1.15 (0.36 - 2.90)
IL-12/23 Inhibitor	Ustekinumab 45/90 mg	1.63 (1.37 - 1.95)	1.26 (1.08 - 1.46)	1.83 (1.47 - 2.28)	1.32 (1.17 - 1.53)	NA	1.42 (1.08 - 1.82)	0.96 (0.85 - 1.10)	1.42 (0.65 - 3.05)	1.46 (0.52 - 4.55)
	Ustekinumab 45 mg	1.57 (1.34 - 1.84)	1.32 (1.14 - 1.54)	2.00 (1.54 - 2.60)	1.26 (1.13 - 1.42)	1.09 (1.04 - 1.13)	1.004 (0.78 - 1.3)	1.0001 (0.88 - 1.15)	1.46 (0.66 - 3.2)	2.51 (0.98 - 6.94)
IL-23 Inhibitor	Tildrakizumab 200 mg	1.95 (1.57 - 2.46)	1.46 (1.22 - 1.76)	2.68 (2.00 - 3.60)	1.29 (1.13 - 1.50)	NA	1.43 (1.07 - 1.86)	1.16 (0.98 - 1.36)	0.85 (0.39 - 1.95)	1.13 (0.34 - 3.33)
	Tildrakizumab 100 mg	1.91 (1.54 - 2.41)	1.55 (1.28 - 1.87)	2.65 (1.97 - 3.53)	1.32 (1.16 - 1.56)	NA	1.6 (1.19 - 2.1)	1.15 (0.98 - 1.39)	1.38 (0.59 - 3.29)	2.8 (0.84 - 15.60)
TNF-α Inhibitor	Infliximab 5 mg/kg	1.30 (1.09 - 1.55)	0.86 (0.76 - 0.97)	1.78 (0.36 - 45.11)	0.93 (0.85 - 1.02)	1.01 (0.96 - 1.05)	NA	0.85 (0.74 - 0.97)	0.51 (0.26 - 1.03)	0.38 (0.16 - 0.95)
	Adalimumab 40 mg	1.48 (1.31 - 1.67)	1.40 (1.27 - 1.56)	1.97 (1.62 - 2.37)	1.37 (1.26 - 1.51)	1.13 (1.08 - 1.18)	1.35 (1.19 - 1.57)	0.98 (0.90 - 1.08)	1.003 (0.52 - 1.91)	0.97 (0.44 - 2.05)
	Etanercept 50 mg BIW	3.07 (2.62 - 3.58)	1.87 (1.59 - 2.18)	5.89 (4.47 - 7.76)	1.68 (1.49 - 1.9)	1.21 (1.14 - 1.27)	1.87 (1.42 - 2.36)	0.96 (0.85 - 1.07)	1.2 (0.61 - 2.22)	0.83 (0.37 - 1.82)
	Etanercept 50 mg QW	5.36 (3.73 - 7.98)	3.2 (2.24 - 4.88)	10.02 (2.36 - 49.29)	2.94 (2.16 - 3.96)	1.38 (1.24 - 1.58)	3.26 (1.98 - 5.47)	1.10 (0.91 - 1.40)	0.73 (0.29 - 1.93)	1.13 (0.38 - 4.04)
	Etanercept 25 mg BIW	6.01 (4.14 - 9.03)	2.94 (2.19 - 4.13)	NA	2.39 (1.88 - 3.11)	1.45 (1.31 - 1.65)	NA	NA	NA	0.95 (0.23 - 5.05)
Biosimilar TNF-α Inhibitor	Erelzi 50 mg	NA	1.71 (1.31 - 2.28)	NA	1.72 (1.37 - 2.28)	NA	NA	NA	NA	0.62 (0.10 - 3.43)

Meta-análise⁵ em rede comparando guselcumab com outros biológicos na fase de manutenção do tratamento

Desenho de estudo

- 5.108. A revisão sistemática usada para avaliar o uso de guselcumab no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave descrita anteriormente, foi depois utilizada para avaliar o tratamento de manutenção. As características dos estudos incluídos na revisão do tratamento de indução foram reexaminadas para identificar os estudos em que o tratamento iniciado no princípio do período de indução foi continuado para um período de manutenção.
- 5.109. Dos 45 estudos incluídos na fase de indução, 12 estudos incluíam fase de manutenção. Foram identificados 2 estudos adicionais através de referências cruzadas. Dos 14 estudos incluídos na meta-análise em rede, apenas 1 estudo incluía um braço placebo. Treze estudos incluíam dois braços, e um estudo incluía três braços. Treze estudos incluíam comparações entre intervenções ativas. Estes dados encontram-se na Tabela 16 e Figura 10.

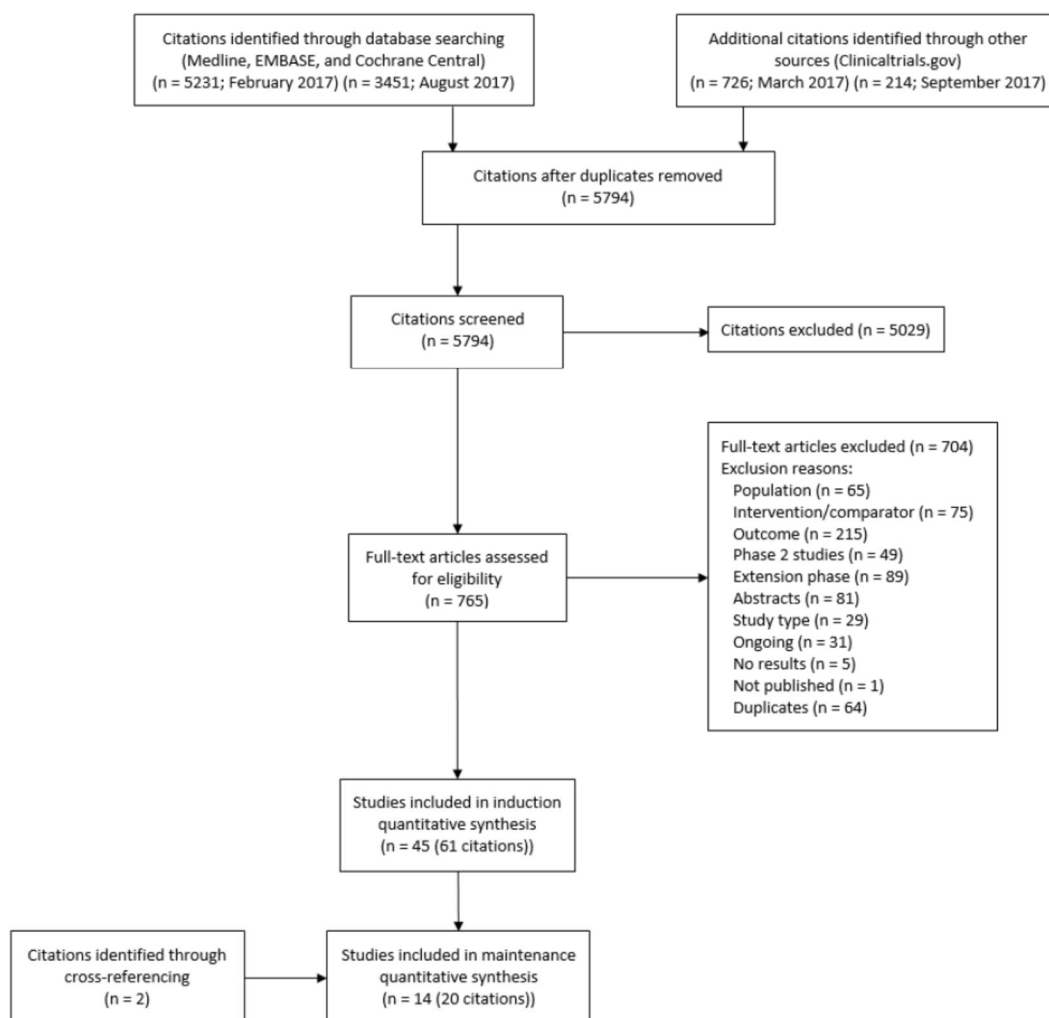
Tabela 16: Disponibilidade de dados durante o período de manutenção nos 45 estudos identificados na indução

No Data Beyond Induction (Excluded)	Data Beyond Induction			
	Treatment Not Approved* (Excluded)	All Arms Experience Crossover (Excluded)	One Arm does not Experience Crossover (Excluded)	Multiple Arms do not Experience Crossover (Included)
ACCEPT ²⁹	AMAGINE 1 ⁴⁷	EGALITY ³⁰	ESTEEM 1 ⁴⁵	CLEAR ^{27; 64}
CHAMPION ⁶¹	AMAGINE 2 ³⁶	REVEAL ⁴⁰	ESTEEM 2 ⁴⁹	ERASURE ³³
Bachelez 2015 ¹⁹	AMAGINE 3 ³⁶	SCULPTURE ⁴¹	EXPRESS I ⁵²	FEATURE ^{20; 74}
Gottlieb 2011 ²⁶	reSURFACE 1 ⁵⁴	UNCOVER 1 ²⁵	EXPRESS II ³⁹	FIXTURE ³³
Strober 2011 ⁶²	reSURFACE 2 ⁵⁴	UNCOVER 2 ²⁸	LIBERATE ⁵¹	JUNCTURE ^{50; 75}
		Papp ⁴⁴ 2017	LOTUS ⁷³	IXORA-S ⁵⁵
		PIECE ²²	PEARL ⁶⁷	PHOENIX 1 ³⁷
			UNCOVER 3 ²⁸	PHOENIX 2 ⁴⁶
			Cai 2017 ²¹	PRISTINE ⁶³
			Papp 2005 ⁴⁸	VOYAGE 1 ⁹
			Torii 2010 ⁶⁶	VOYAGE 2 ¹⁰
			Tyring 2006 ⁶⁹	Asahina 2010 ¹⁸
			van de Kerkhof 2008 ⁷¹	Igarashi 2012 ³¹
			Yang 2012 ⁷²	Leonardi 2003 ³⁸

*Only treatments approved by the European Medicines Agency, as of August 1, 2017, were considered.

Fonte: Extraído de referência 5

Figura 10: Resultados da revisão sistemática



KEY: n = number; PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Fonte: Extraído de referência 5

Outcomes

- 5.110. Da informação contida nos 14 estudos, foram extraídos dados dos seguintes *outcomes*: resposta PASI 75, resposta PASI 90.

Análise estatística

- 5.111. Inicialmente, a meta-análise em rede não pode ser usada para obter estimativas de eficácia comparativa entre guselcumab e inibidores de IL-17 ou IL-12/23 porque a rede de evidência estava inicialmente desconectada, devido à alta frequência de estudos com um desenho de cruzamento de doentes de um braço placebo para tratamento ativo, após o período controlado por placebo, devido a falta de resposta ao tratamento. Para formar uma rede de evidência conectada foi assumido um efeito de classe de tratamento entre os inibidores de TNF-alfa, considerando o infliximab, etanercept, e adalimumab no

mesmo nó (tendo em conta as doses baixas, moderadas e altas). Este pressuposto, reduziu a rede para 11 estudos e permitiu conectar a rede.

5.112. A Tabela 17 apresenta uma descrição dos nós de intervenção.

Tabela 17: Classificação dos tratamentos para a meta-análise em rede

Control	IL-23	TNF- α Inhibitor ^a	Small Molecule	IL-17 Inhibitor	IL-12/23 Inhibitor
Placebo	GUS 100 mg	Standard Dose: IFX 5 mg/kg ADA 40 mg ETN 50 mg BIW Low Dose: ETN 25 mg BIW ETN 50 mg QW Biosimilar Dose: Erelzi 50 mg BIW	APR 30 mg	Standard Dose: SEC 300 mg IXE 80 mg Low Dose: SEC 150 mg	Standard Dose: UST 45/90 mg Low Dose: UST 45 mg High Dose: UST 90 mg

^aThe TNF- α inhibitor doses were defined considering the SmPC/FDA labels.

Key: ADA = adalimumab; APR = apremilast; ETN = etanercept; GUS = guselkumab; INF = infliximab; IXE = ixekizumab; SEC = secukinumab; TNF = tumor necrosis factor; UST = ustekinumab

Fonte: Extraído de referência 5

5.113. Para cada *outcome*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%. As comparações emparelhadas entre intervenções são reportadas como *odds ratios*. Os modelos Bayesianas foram ainda usados para estimar a probabilidade absoluta de uma intervenção atingir uma resposta comparada com outra intervenção (probabilidade de melhor) para todas as comparações emparelhadas. De acordo com a empresa, valores iguais ou superiores a 50% indicam que o guselcumab tem maior probabilidade de ser melhor em relação ao comparador, para um determinado *outcome*; enquanto valores inferiores a 50% favorecem o comparador. Foi também calculada a probabilidade de atingir cada um dos *endpoints* incluindo todas as intervenções. Foram utilizadas técnicas Bayesianas usando *priors* não informativos.

5.114. O protocolo de estudo previa que, na análise basal, para as comparações utilizassem o modelo *fixed-effect* e *random-effects*, sendo selecionado o que apresentou menor DIC (com uma diferença de pelo menos 5 pontos no DIC). O DIC (*Deviance Information Criterion*) avalia a *relative goodness of fit* dos modelos. Seria usado o modelo *random effects*, sempre que esta diferença não fosse encontrada.

Resultados

Características dos doentes

5.115. As características basais dos estudos e dos doentes encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18: Características basais dos estudos e dos doentes

Author, Publication Date; Trial Name (if available)	Induction (i.e. placebo-controlled period) Period (weeks)	Maintenance Time Point (weeks)	Method of imputation	Treatment	Sample Size (N)	Baseline Characteristics at Randomization							
						Male (%)	Mean Age (years)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of Psoriasis (years)	Prior Biologic Use (%)	Baseline PASI Score	Baseline DLQI Score
Asahina ¹⁸ 2010	16	24	LOCF	PBO	46	89.1	43.9	NR	71.3	15.5	NR	29.1	8.4
				ADA 40 mg	43	81.4	44.2	NR	67.4	14.0	NR	30.2	8.5
Leonardi ³⁸ 2003	12	24	LOCF	PBO	168	63.0	45.6	90.0	NR	18.4	NR	18.3	12.8
				ENT 25 mg BIW	167	67.0	45.4	85.0	NR	18.5	NR	18.5	12.7
				ENT 50 mg BIW	168	65.0	44.8	87.0	NR	18.6	NR	18.4	11.3
Strohal ⁶³ 2013; PRISTINE	12	24	LOCF	ENT 50 mg QW	137	73.7	43.9	62.8	86.6	16.6	NR	20.9	15.0
				ENT 50 mg BIW	136	65.4	44.0	64.7	83.7	18.1	NR	21.4	14.1
Gottlieb ⁷⁴ 2016, Blauvelt ²⁰ 2015; FEATURE	12	52	NRI	PBO	59	66.1	46.5	96.6	88.4	20.2	44.1	21.1	NR
				SEC 150 mg	59	67.8	46.0	86.4	93.7	20.4	47.5	20.5	NR
				SEC 300 mg	59	64.4	45.1	91.5	92.6	18.0	39.0	20.7	NR
Thaci ⁴⁴ 2015; Blauvelt ²⁷ 2017 CLEAR	12	52	NRI	SEC 300 mg	337	68.0	45.2	88.7	87.4	19.6	14.2	21.7	13.4
				UST 45/90 mg	339	74.3	44.6	85.0	87.2	16.1	13.0	21.5	13.2
				PBO	248	69.4	45.4	71.0	89.7	17.3	29.4	21.4	12.0
Langley ³³ 2014; ERASURE	12	52	NRI	SEC 150 mg	245	68.6	44.9	69.8	87.1	17.5	29.8	22.3	13.4
				SEC 300 mg	245	69.0	44.9	69.8	88.8	17.4	28.6	22.5	13.9
				PBO	326	72.7	44.1	66.9	82.0	16.6	10.7	24.1	13.4
Langley ³³ 2014; FIXTURE	12	52	NRI	ENT 50 mg BIW	326	71.2	43.8	67.2	84.6	16.4	13.8	23.2	13.4
				SEC 150 mg	327	72.2	45.4	67.0	83.6	17.3	13.8	23.7	13.4
				SEC 300 mg	327	68.5	44.5	68.5	83.0	15.8	11.6	23.9	13.3
				PBO	61	62.3	43.7	96.7	90.2	19.9	21.3	19.4	NR
Lacour ⁷⁵ 2017 Paul ⁵⁰ 2014; JUNCTURE	12	52	NRI	SEC 150 mg	61	67.2	43.9	95.1	93.7	20.6	24.6	22.0	NR
				SEC 300 mg	60	76.7	46.6	93.3	91.0	21.0	25.0	18.9	NR
				IXE 80 mg Q4W	136	66.2	42.7	93.3	85.8	18.0	13.2	19.9	11.1
Reich ³⁵ 2017; IXORA-5	12	24	NRI	UST 45/90 mg Q12W	166	67.5	44.0	95.7	89.4	18.2	15.1	19.8	12
				PBO	255	71.8	44.8	NR	94.2	20.4	50.2	20.4	11.8
				UST 45 mg	255	68.6	44.8	NR	93.7	19.7	52.2	20.5	11.1
Leonardi ³⁷ 2008; PHOENIX 1	12	28	NRI	UST 90 mg	256	67.6	46.2	NR	93.8	19.6	50.8	19.7	11.6
				PBO	410	69.0	47.0	92.9	91.1	20.8	38.8	19.4	12.3
				UST 45 mg	409	69.2	45.1	91.0	90.3	19.3	38.4	19.4	12.2
Papp ⁴⁶ 2008; PHOENIX 2	12	28	NRI	UST 90 mg	411	66.7	46.6	91.2	91.5	20.3	36.5	20.1	12.6
				PBO	32	83.9	48.5	NR	71.2	16.0	0.0	30.3	10.5
				UST 45 mg	64	82.8	46.6	NR	73.2	15.8	1.6	30.1	11.4
Igarashi ³¹ 2012	12	52	NRI	UST 90 mg	62	75.8	46.8	NR	71.1	17.3	0.0	28.7	10.7
				PBO	174	68.4	44.9	83.3	88.0	17.6	19.5	20.4	13.3
				GUS 100 mg	329	72.9	43.9	79.6	89.5	17.9	21.6	22.1	14.0
Blauvelt ⁹ 2016; VOYAGE 1	16	48	NRI	ADA 40 mg	334	74.6	42.9	82.9	90.5	17.0	21.0	22.4	14.4
				PBO	248	69.8	43.3	83.1	88.6	17.9	21.8	21.5	15.1
				GUS 100 mg	496	70.4	43.7	82.3	89.2	17.9	20.4	21.9	14.7
Reich ¹⁰ 2016; VOYAGE 2	16	24	NRI	ADA 40 mg	248	68.5	43.2	80.6	87.6	17.6	19.8	21.7	15.0

KEY: ADA = adalimumab; APR = apremilast; BIW = twice weekly; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ENT = etanercept; ERE = Erelzi; GUS = guselkumab; IFX = infliximab; IXE = ixekizumab; LOCF = last observation carried forward; NA = not applicable; NR = not reported; NRI = nonresponder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; PGA= Physician's Global Assessment; QW = once per week; Q4W = every 2 weeks; Q12W = every 12 weeks; SEC = secukinumab; UST = ustekinumab.

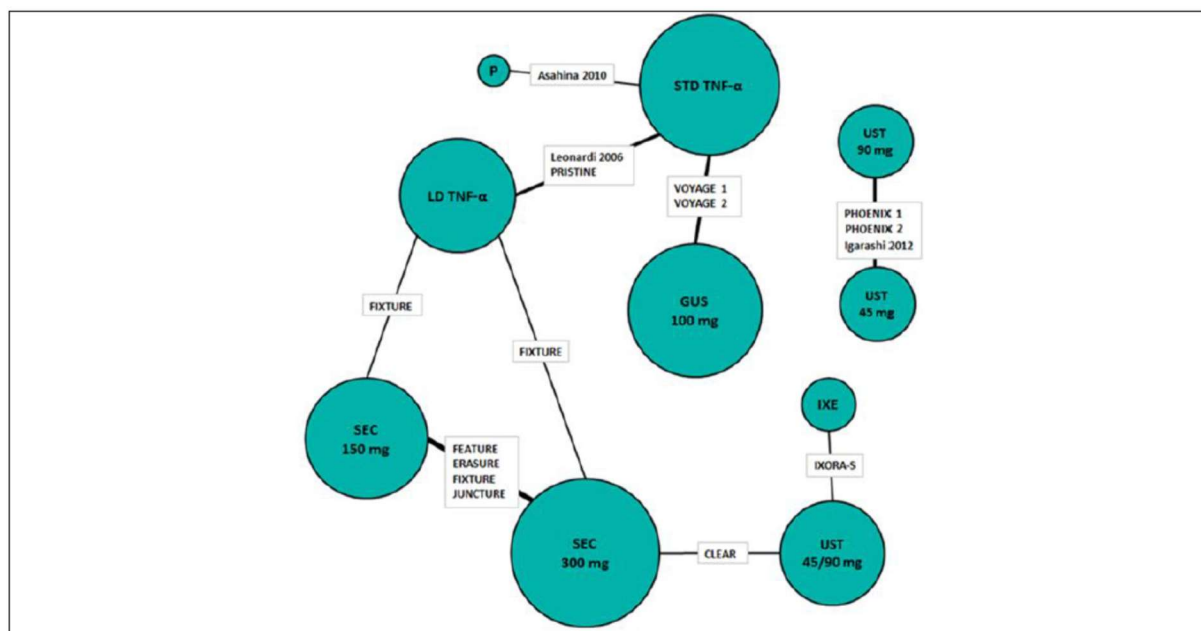
Fonte: Extraído de referência 5

Eficácia

5.116. Como os modelos *random-effects* e *fixed-effect* se mostraram os dois adequadamente ajustados, para todas as análises foi usado o modelo *random-effects*.

- 5.117. A rede de evidência para os diferentes *outcomes* na fase de manutenção do tratamento, incluiu 14 estudos, e encontra-se na Figura 11.

Figura 11: Rede de evidência. Guselcumab vs comparadores (fase de manutenção do tratamento)



KEY: GUS = guselcumab; IXE = ixekizumab; LD = low dose; P = placebo; SEC = secukinumab; STD = standard dose; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; UST = ustekinumab.

Fonte: Extraído de referência 5

Psoriasis Area and Severity Index [PASI 90]

- 5.118. Em relação ao *outcome* PASI 90, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixekizumab 80 mg Q2W (*odds ratio* 0,86; IC95% 0,23 a 3,33) e secukinumab 300 mg (*odds ratio* 1,51; IC95% 0,63 a 3,79), e comparável a ustekinumab 90 mg (*odds ratio* 2,95; IC95% 1,01 a 9,09), inibidores de TNF-alfa em baixa dose (*odds ratio* 5,60; IC95% 2,83 a 10,97), e inibidores de TNF-alfa em dose padrão (*odds ratio* 2,96; IC95% 1,91 a 4,66).
- 5.119. A probabilidade de atingir um PASI 90 na semana 52 (modelo *random-effects*, *priors* não informativos) foi de 76,6% para o ixekizumab 80 mg, 74,1% para o guselcumab 100 mg, 66,3% para o secukinumab 300, 50,3% para o ustekinumab 45/90 mg, 50,2% para a dose padrão de TNF-alfa, 35,1% para o TNF-alfa em baixa dose.

Psoriasis Area and Severity Index [PASI 75]

- 5.120. Em relação ao *outcome* PASI 75, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (*odds ratio* 3,58; IC95% 0,997 a 12,99) e superior a secucinumab 300 mg (*odds ratio* 2,67; IC95% 0,63 a 3,79), ustecinumab 45/90 mg (*odds ratio* 8,27; IC95% 3,14 a 22,77), inibidores de TNF-alfa em baixa dose (*odds ratio* 7,86; IC95% 4,40 a 14,45), e inibidores de TNF-alfa em dose padrão (*odds ratio* 3,81; IC95% 2,56 a 5,74).
- 5.121. A probabilidade de atingir um PASI 75 na semana 52 (modelo *random-effects*, *priors* não informativos) foi de 95,7% para o guselcumab 100 mg, 81,3% para o secucinumab 300, 75,3% para o ixecizumab 80 mg, 74,9% para a dose padrão de TNF-alfa, 59,6% para o TNF-alfa em baixa dose, e 58,2% para o ustecinumab 45/90 mg.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do guselcumab foi depois analisado para cada *outcome*.

Comparação do guselcumab com outros biológicos na fase de indução do tratamento

Gravidade da psoríase (por exemplo, PASI75, PASI 90)

- 6.1. Numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2), o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação aos *outcomes* PASI 75 e PASI 90, em comparação com adalimumab 40 mg, no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave.
- 6.2. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 16, foi de 91,2% no grupo guselcumab, e de 73,1% no grupo adalimumab ($p<0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 16, foi de 73,3% no grupo guselcumab, e de 49,7% no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo VOYAGE-2, a proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 16, foi de 86,3% no grupo guselcumab, e de 68,5% no grupo adalimumab ($p<0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 16, foi de 70,0% no grupo guselcumab, e de 46,8% no grupo adalimumab ($p<0,001$).
- 6.3. Uma comparação indireta (meta-análise em rede), confirmou estes resultados: em relação ao *outcome* PASI 75, o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em

comparação com adalimumab 40 mg (risco relativo 1,37; IC95% 1,26 a 1,51); e em relação ao *outcome* PASI 90, o guselcumab 100 mg também mostrou benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg (risco relativo 1,48; IC95% 1,31 a 1,67).

- 6.4. Uma comparação indireta (meta-análise em rede), que comparou guselcumab 100 mg com outros biológicos, mostrou variabilidade na eficácia comparativa entre guselcumab e comparadores em função do *outcome*, mas globalmente o guselcumab 100 mg pareceu comparável a ixecizumab 80 mg Q2W e a brodalumab 210 mg, no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave.
- 6.5. Em relação ao *outcome* PASI 75, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,94; IC95% 0,87 a 1,004), secucinumab 300 mg (risco relativo 1,02; IC95% 0,94 a 1,10), infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,93; IC95% 0,85 a 1,02), e brodalumab 210 mg (risco relativo 1,02; IC95% 0,94 a 1,12), e superior a ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,17; IC95% 1,06 a 1,31), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,37; IC95% 1,26 a 1,51), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,68; IC95% 1,49 a 1,90).
- 6.6. Em relação ao *outcome* PASI 90, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,999; IC95% 0,88 a 1,12) e brodalumab 210 mg (risco relativo 1,04; IC95% 0,91 a 1,17), e superior a secucinumab 300 mg (risco relativo 1,20; IC95% 1,04 a 1,37), ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,52; IC95% 1,29 a 1,80), infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 1,30; IC95% 1,09 a 1,55), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,48; IC95% 1,31 a 1,67), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 3,07; IC95% 2,62 a 3,58).

Taxa de resposta

- 6.7. Numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2), o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação ao *outcome* proporção de doentes atingindo um *Investigator Global Assessment [IGA]* 0 ou 1, em comparação com adalimumab 40 mg, no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave.
- 6.8. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um *Investigator Global Assessment [IGA]* 0 ou 1 na semana 16, foi de 85,1% no grupo guselcumab, e de 65,9% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). No estudo VOYAGE-2, a proporção de doentes

atingindo um IGA 0/1 na semana 16, foi de 70,0% no grupo guselcumab, e de 46,8% no grupo adalimumab ($p<0,001$).

- 6.9. Uma comparação indireta (meta-análise em rede), confirmou estes resultados: em relação ao *outcome* PGA 0/1, o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg (risco relativo 1,40; IC95% 1,27 a 1,56),
- 6.10. Uma comparação indireta (meta-análise em rede), que comparou guselcumab 100 mg com outros biológicos, no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave, mostrou variabilidade na eficácia comparativa entre guselcumab e comparadores, sugerindo que o guselcumab 100 mg é comparável a ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, e brodalumab 210 mg, e superior às outras alternativas.
- 6.11. Em relação ao *outcome* PGA 0/1, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 0,91; IC95% 0,82 a 1,004), a secucinumab 300 mg (risco relativo 0,96; IC95% 0,85 a 1,06), e brodalumab 210 mg (risco relativo 0,94; IC95% 0,84 a 1,04), inferior a infliximab 5 mg/Kg (risco relativo 0,86; IC95% 0,76 a 0,97), e superior ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,21; IC95% 1,05 a 1,40), adalimumab 40 mg (risco relativo 1,40; IC95% 1,27 a 1,56), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,87; IC95% 1,59 a 2,18).

Pele limpa ou quase limpa

- 6.12. O guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação ao *outcome* pele limpa ou quase limpa, em relação a adalimumab 40 mg.
- 6.13. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 16, foi de 37,4% no grupo guselcumab, e de 17,1% no grupo adalimumab ($p<0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 48, foi de 47,4% no grupo guselcumab, e de 23,4% no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo VOYAGE-2, A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 16, foi de 34,1% no grupo guselcumab, e de 20,6% no grupo adalimumab ($p<0,001$). A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 24, foi de 44,2% no grupo guselcumab, e de 26,6% no grupo adalimumab ($p<0,001$).
- 6.14. Dados de pele limpa ou quase limpa, nos estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2, utilizando o *outcome* proporção de doentes atingindo um *Investigator Global Assessment [IGA]* 0 ou

1, mostraram que o guselcumab apresenta benefício adicional em relação ao adalimumab 40 mg.

- 6.15. Em relação ao *outcome* PASI 100, como um sub-rogado de pele limpa ou quase limpa, uma comparação indireta (meta-análise em rede), que comparou guselcumab 100 mg com outros biológicos, no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave, sugeriu que o guselcumab 100 mg é comparável a ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, infliximab 5 mg/Kg, e brodalumab 210 mg, e superior às outras alternativas.

Rapidez de início de ação

- 6.16. Não existem dados comparativos do efeito do gusecumab no *outcome* rapidez de início de ação em doentes com psoríase em placas moderada a grave.

Mortalidade

- 6.17. Não existem dados comparativos do efeito do gusecumab no *outcome* mortalidade em doentes com psoríase em placas moderada a grave.

Qualidade de vida por escala validada

- 6.18. Nos estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2, e numa comparação direta entre guselcumab 100 mg e adalimumab 40 mg, o guselcumab mostrou benefício adicional em relação ao adalimumab 80 mg, na fase de indução do tratamento, em relação a qualidade de vida avaliada pelas escalas DLQI e PSSD. Na semana 16, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,2 \pm 7,24$ no grupo guselcumab, e de $-9,3 \pm 7,80$ no grupo adalimumab. Na semana 16, a variação na pontuação de sintomas *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD) foi de $-41,9 \pm 24,61$ no grupo guselcumab, e de $-35,4 \pm 28,45$ no grupo adalimumab.
- 6.19. Em relação à qualidade de vida avaliada pelo *outcome* DLQI, uma comparação indireta (meta-análise em rede), que comparou guselcumab 100 mg com outros biológicos, no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave, sugeriu que o guselcumab 100 mg é comparável ixecizumab 80 mg Q2W, a secucinumab 300 mg, infliximab 5 mg/Kg, e brodalumab 210 mg, e superior às outras alternativas. Na verdade, na meta-análise em rede, o guselcumab 100 mg mostrou comparabilidade com ixecizumab 80 mg Q2W (risco relativo 1,05; IC95% 0,81 a 1,30), secucinumab 300 mg

(risco relativo 1,15; IC95% 0,91 a 1,43), ustecinumab 90 mg (risco relativo 1,002; IC95% 0,77 a 1,28), e brodalumab 210 mg (risco relativo 1,04; IC95% 0,81 a 1,31), e superioridade em relação a adalimumab 40 mg (risco relativo 1,35; IC95% 1,19 a 1,57), e etanercept 50 mg BIW (risco relativo 1,87; IC95% 1,42 a 2,36).

Eventos adversos

- 6.20. Globalmente, e numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2) não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e adalimumab na fase de indução de tratamento, em relação à incidência de eventos adversos.
- 6.21. Numa comparação indireta (meta-análise em rede) comparando guselcumab com os outros agentes biológicos ((ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, brodalumab 210 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW), não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e comparadores, na fase de indução de tratamento, em relação à incidência de eventos adversos.

Eventos adversos graves

- 6.22. Globalmente, e numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2) não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e adalimumab na fase de indução de tratamento, em relação à incidência de eventos adversos graves.
- 6.23. Numa comparação indireta (meta-análise em rede) comparando guselcumab com os outros agentes biológicos ((ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, brodalumab 210 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW), não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e comparadores, na fase de indução de tratamento, em relação à incidência de eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

- 6.24. Globalmente, e numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2) não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e adalimumab na fase de indução de tratamento, em relação ao número de interrupções de tratamento por eventos adversos.
- 6.25. Numa comparação indireta (meta-análise em rede) comparando guselcumab com os outros agentes biológicos ((ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, brodalumab 210 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW), não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e comparadores, na fase de indução de tratamento, em relação ao número de interrupções de tratamento por eventos adversos.

Comparação do guselcumab com outros biológicos na fase de manutenção do tratamento

Gravidade da psoríase (por exemplo, PASI75, PASI 90)

- 6.26. Numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2), o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação aos *outcomes* PASI 75 e PASI 90, em comparação com adalimumab 40 mg, no tratamento de manutenção da psoríase em placas moderada a grave.
- 6.27. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 48, foi de 87,8% no grupo guselcumab, e de 62,6% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). No estudo VOYAGE-2, a proporção de doentes atingindo um PASI 75 na semana 24, foi de 89,1% no grupo guselcumab, e de 71,0% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 6.28. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 48, foi de 76,3% no grupo guselcumab, e de 47,9% no grupo adalimumab ($p < 0,001$). No estudo VOYAGE-2, a proporção de doentes atingindo um PASI 90 na semana 24, foi de 75,2% no grupo guselcumab, e de 54,8% no grupo adalimumab ($p < 0,001$).
- 6.29. Uma comparação indireta (meta-análise em rede), que comparou guselcumab 100 mg com outros biológicos, mostrou variabilidade na eficácia comparativa entre guselcumab e comparadores em função do *outcome*, mas globalmente o guselcumab 100 mg pareceu comparável a ixecizumab 80 mg Q2W.
- 6.30. Em relação ao *outcome* PASI 75, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (*odds ratio* 3,58; IC95% 0,997 a 12,99) e superior a secucinumab 300 mg (*odds ratio* 2,67; IC95% 0,63 a 3,79), ustecinumab 45/90 mg (*odds ratio* 8,27; IC95% 3,14 a 22,77), inibidores de TNF-alfa em baixa dose (*odds ratio* 7,86; IC95% 4,40 a 14,45), e inibidores de TNF-alfa em dose padrão (*odds ratio* 3,81; IC95% 2,56 a 5,74).
- 6.31. Em relação ao *outcome* PASI 90, o guselcumab 100 mg mostrou ser comparável a ixecizumab 80 mg Q2W (*odds ratio* 0,86; IC95% 0,23 a 3,33) e secucinumab 300 mg (*odds ratio* 1,51; IC95% 0,63 a 3,79), e superior a ustecinumab 90 mg (*odds ratio* 2,95; IC95% 1,01 a 9,09), inibidores de TNF-alfa em baixa dose (*odds ratio* 5,60; IC95% 2,83 a 10,97), e inibidores de TNF-alfa em dose padrão (*odds ratio* 2,96; IC95% 1,91 a 4,66).

Taxa de resposta

- 6.32. Numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2), o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação ao *outcome* proporção de doentes atingindo um *Investigator Global Assessment [IGA]* 0 ou 1, em comparação com adalimumab 40 mg, no tratamento de manutenção da psoríase em placas moderada a grave.
- 6.33. No estudo VOYAGE-1 a proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 48, foi de 80,5% no grupo guselcumab, e de 55,4% no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo VOYAGE-2, a proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 24, foi de 75,2% no grupo guselcumab, e de 54,8% no grupo adalimumab ($p<0,001$). Por cruzamento de doentes, não foi possível avaliar o IGA 0/1 em semanas posteriores no estudo VOYAGE-2.
- 6.34. Em relação ao *outcome* taxa de resposta, não foram submetidos dados adicionais de comparação, entre guselcumab e outros biológicos, no tratamento de manutenção da psoríase em placas moderada a grave.

Pele limpa ou quase limpa

- 6.35. O guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação ao *outcome* pele limpa ou quase limpa, em relação a adalimumab 40 mg.
- 6.36. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 48, foi de 47,4% no grupo guselcumab, e de 23,4% no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo VOYAGE-2, A proporção de doentes atingindo um PASI 100 na semana 24, foi de 44,2% no grupo guselcumab, e de 26,6% no grupo adalimumab ($p<0,001$).
- 6.37. Dados de pele limpa ou quase limpa, nos estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2, utilizando o *outcome* proporção de doentes atingindo um *Investigator Global Assessment [IGA]* 0 ou 1, mostraram que o guselcumab apresenta benefício adicional em relação ao adalimumab 40 mg.
- 6.38. No estudo VOYAGE-1, a proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 48, foi de 80,5% no grupo guselcumab, e de 55,4% no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo

VOYAGE-2, a proporção de doentes atingindo um IGA 0/1 na semana 24, foi de 75,2% no grupo guselcumab, e de 54,8% no grupo adalimumab ($p<0,001$).

Rapidez de início de ação

- 6.39. Não existem dados comparativos do efeito do guselcumab no *outcome* rapidez de início de ação em doentes com psoríase em placas moderada a grave.

Mortalidade

- 6.40. Não existem dados comparativos do efeito do guselcumab no *outcome* mortalidade no tratamento de manutenção em doentes com psoríase em placas moderada a grave.

Qualidade de vida por escala validada

- 6.41. Nos estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2, e numa comparação direta entre guselcumab 100 mg e adalimumab 40 mg, o guselcumab mostrou benefício adicional em relação ao adalimumab 80 mg, na fase de manutenção do tratamento, em relação a qualidade de vida avaliada pelas escalas *Dermatology Life Quality Index* [DLQI] e *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* [PSSD]. No estudo VOYAGE-1, na semana 48, a variação na pontuação DLQI foi de $-11,8\pm 7,87$ no grupo guselcumab, e de $-9,2\pm 8,27$ no grupo adalimumab ($p<0,001$) e, no estudo VOYAGE-2, a variação na pontuação DLQI na semana 24 foi de $-11,9\pm 7,7$ no grupo guselcumab, e de $-9,9\pm 7,4$ no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo VOYAGE-1, e na semana 48, a variação na pontuação de sintomas *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* (PSSD) foi de $-45,3\pm 25,1$ no grupo guselcumab, e de $-32,5\pm 31,14$ no grupo adalimumab ($p<0,001$). No estudo VOYAGE-2, e na semana 24, a variação na pontuação de sintomas da PSSD foi de $-42,1\pm 26,8$ no grupo guselcumab, e de $-31,9\pm 27,0$ no grupo adalimumab.; a variação na pontuação de sinais da PSSD foi de $-44,5\pm 24,1$ no grupo guselcumab, e de $-33,6\pm 25,3$ no grupo adalimumab ($p<0,001$).

Eventos adversos

- 6.42. Na fase de manutenção, o único estudo relevante para avaliar a incidência de eventos adversos é o estudo VOYAGE-1, uma vez que o estudo VOYAGE-2 não é interpretável por cruzamentos de tratamentos a partir da semana 24, e a meta-análise em rede não incluir

outcomes de segurança. Globalmente não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e adalimumab.

- 6.43. Não foi possível avaliar como é que o guselcumab se compara com os outros biológicos (ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, brodalumab 210 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW), em termos de incidência de eventos adversos.

Eventos adversos graves

- 6.44. Na fase de manutenção, o único estudo relevante para avaliar a incidência de eventos adversos graves é o estudo VOYAGE-1, uma vez que o estudo VOYAGE-2 não é interpretável por cruzamentos de tratamentos a partir da semana 24, e a meta-análise em rede não incluir *outcomes* de segurança. Globalmente não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e adalimumab.
- 6.45. Não foi possível avaliar como é que o guselcumab se compara com os outros biológicos (ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, brodalumab 210 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW), em termos de incidência de eventos adversos graves, na fase de manutenção do tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

- 6.46. Na fase de manutenção, o único estudo relevante para avaliar o número de interrupções de tratamento por eventos adversos é o estudo VOYAGE-1, uma vez que o estudo VOYAGE-2 não é interpretável por cruzamentos de tratamentos a partir da semana 24, e a meta-análise em rede não incluir *outcomes* de segurança. Globalmente não parecem observar-se diferenças entre guselcumab e adalimumab.
- 6.47. Não foi possível avaliar como é que o guselcumab se compara com os outros biológicos (ixecizumab 80 mg Q2W, secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, brodalumab 210 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW), em termos de interrupção de tratamento por eventos adversos, na fase de manutenção do tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente (Tabela 19).

Tabela 19: Tabela perfil de evidência por *outcome*

	Risco de viés										
<i>Outcomes</i>	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistênci a	Qualidade	Classificaç ão outcomes	Nº estudos
Gravidade da psoríase (por exemplo PASI 75, PASI 90)	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	2
Taxa de resposta	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	2
Pele limpa ou quase limpa	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	2
Rapidez de início de ação	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		importante	0
Mortalidade	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	
											2
N.º de eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	Importante	2
N.º de eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	2
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim*	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada	crítico	2

* Resultados do estudo VOYAGE-2 não interpretável a partir das 24 semanas por cruzamento de braços

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional do guselcumab em duas populações: sub-população 1 – Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado, em que a intervenção era guselcumab, e os comparadores eram metotrexato, acitretina, e ciclosporina; 2 - Doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em que o tratamento sistémico não biológico não é apropriado, não é eficaz ou está contraindicado, em que a intervenção era guselcumab, e os comparadores adalimumab, etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab, e ixecizumab.

A evidência submetida que suporta o benefício do guselcumab na sub-população 2, encontra-se dividida em tratamento de indução, e tratamento de manutenção, apresentado a empresa análises separadas para cada uma destas fases do tratamento. Esta abordagem foi considerada correta.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do guselcumab submetida pela empresa e considerado que os estudos relevantes eram os estudos VOYAGE-1, VOYAGE-2, e meta-análise em rede, para a sub-população 2, tendo-se constatado que não existia qualquer evidência submetida pela empresa que suportasse o benefício adicional do guselcumab na sub-população 1 (elegíveis para terapêutica sistémica, mas em que o tratamento sistémico não biológico é apropriado). Assim, considerou-se que não foi possível comparar guselcumab com os comparadores, em doentes elegíveis para terapêuticas sistémicas não biológicas.

As características basais das populações incluídas no estudo VOYAGE-1 estavam em geral equilibradas entre grupos. Contudo, mais doentes no grupo adalimumab apresentavam uma pontuação IGA severa (26,9% vs 23,4%), contudo considerou-se improvável que esta diferença tivesse influência nos resultados.

Verificou-se que no tratamento de indução da psoríase em placas moderada a grave, e numa comparação direta (estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2), o guselcumab 100 mg mostrou benefício adicional em relação aos outcomes PASI 75 e PASI 90, em comparação com adalimumab 40 mg, e que (no estudo VOYAGE-1) este benefício adicional permanecia às 48 semanas de tratamento, ficando assim demonstrada a superioridade do guselcumab 100 mg, em comparação com o adalimumab 40 mg, tanto no tratamento inicial, como a longo prazo (48 semanas), em relação aos outcomes PASI 75 e PASI 90.

Verificou-se que nos estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2, o guselcumab em comparação com adalimumab, mostrou benefício adicional em todos os outcomes de eficácia, sem diferenças significativas entre grupos em termos de outcomes de segurança, tanto no período de tratamento de indução, como no período de tratamento de

manutenção. Contudo, considerou-se que o facto de o tratamento de manutenção no estudo VOYAGE-2 só poder ser avaliado até às 24 semanas por cruzamento dos braços de tratamento nessa data, representa uma importante limitação do estudo, que impede a avaliação da consistência de resultados às 48 semanas.

Em relação ao tratamento de indução, verificou-se que uma meta-análise em rede sugeriu que, globalmente, e em termos de eficácia comparativa, o guselcumab é comparável a ixecizumab 80 mg Q2W e brodalumab 210 mg, e superior a secucinumab 300 mg, ustecinumab 90 mg, adalimumab 40 mg e etanercept 50 mg BIW, sem diferenças significativas entre grupos em termos de segurança comparativa.

Contudo, em termos de tratamento de manutenção, verificou-se que a análise de dados incluiu um conjunto de pressupostos não provados: inicialmente, a meta-análise em rede não pôde ser usada para obter estimativas de eficácia comparativa entre guselcumab e inibidores de IL-17 ou IL-12/23 porque a rede de evidência estava inicialmente desconectada, devido à alta frequência de estudos com um desenho de cruzamento de doentes do braço placebo para o braço de tratamento ativo, após o período controlado por placebo, devido a falta de resposta ao tratamento com o placebo. Para formar uma rede de evidência conectada foi assumido um efeito de classe de tratamento entre os inibidores de TNF-alfa, considerando o infliximab, etanercept, e adalimumab no mesmo nó (tendo em conta as doses baixas, moderadas e altas). Este pressuposto não está provado, uma vez que no tratamento de indução se observaram diferenças na eficácia comparativa entre guselcumab e diferentes inibidores de TNF-alfa, em relação a diferentes outcomes. Simultaneamente, não existem nessa meta-análise dados comparativos de segurança, impedindo um balanço global comparativo entre os fármacos, e representando uma limitação importante para a interpretação dos resultados.

Assim, considera-se que, com exceção do adalimumab, a evidência submetida é insuficiente para avaliar o benefício comparativo entre guselcumab e comparadores, no tratamento de manutenção de doentes com psoríase em placas moderada a grave, elegíveis para tratamento com biológicos.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional do guselcumab na indicação “para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica”.

Concluiu-se que não existe evidência que suporte a utilização de guselcumab em doentes com psoríase em placas moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica não biológica, pelo que o guselcumab não foi financiado nesta indicação.

Na população com psoríase em placas moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica biológica, o guselcumab 100 mg demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a adalimumab 40 mg. Nesta população, não foi possível avaliar como é que o guselcumab se compara com etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab e ixecizumab.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Dois estudos de fase 3 (VOYAGE 1 e 2), randomizados, em dupla ocultação, em doentes com psoríase em placas moderada a grave, que foram aleatorizados, para receberem guselcumab 100 mg ou adalimumab 40 mg, demonstrou que o guselcumab apresenta benefício adicional em comparação com adalimumab em relação a todos os outcomes de eficácia, sem diferenças significativas entre grupos em termos de segurança.
- Não existem dados de eficácia e segurança comparativa confiáveis, entre guselcumab e outros comparadores biológicos (que não o adalimumab), abrangendo a fase de manutenção do tratamento.

Os doentes elegíveis para guselcumab deverão cumprir cumulativamente os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos
- Um Investigator Global Assessment [IGA] ≥ 3
- Uma pontuação do Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12
- Envolvimento de uma área de superfície corporal $\geq 10\%$

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Tremfya (guselcumab) é inferior ao custo da terapêutica com adalimumab.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

O medicamento Tremfya (guselcumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Face ao comparador adalimumab, o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, na população com psoríase em placas moderada a grave, que são elegíveis para terapêutica biológica, e em que o tratamento sistémico não biológico não é eficaz, não é tolerado, ou está contraindicado.

Não foi possível avaliar como é que o guselcumab se compara com etanercept, infliximab, ustecinumab, secucinumab e ixecizumab por ausência de dados de eficácia e segurança comparativa confiáveis, entre guselcumab e estes comparadores, abrangendo a fase de manutenção do tratamento.

Os doentes elegíveis para guselcumab deverão cumprir cumulativamente os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos
- Um Investigator Global Assessment [IGA] ≥ 3
- Uma pontuação do Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12
- Envolvimento de uma área de superfície corporal $\geq 10\%$

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Langley RG et al. Efficacy and safety of guselcumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustecinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br. J Dermatol* 2018; 178: 114-123
- 12.2. Blauvelt A et al. Efficacy and safety of guselcumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator – controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermat* 2017; 76: 405-417.
- 12.3. Reich K et al. Efficacy and safety of guselcumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator – controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermat* 2017; 76: 418-431.
- 12.4. Guselkumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Network Meta-analyses. Evidence Synthesis Report. Cornerstone Research Group. Janssen. October 18, 2017.
- 12.5. Guselkumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Maintenance Therapy Systematic Review and Network Meta-analysis Report. Cornerstone Research Group. Janssen. February 2018.
- 12.6. Guselkumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Adjusted Treatment Comparison versus ustekinumab. Evidence Synthesis Report. Maintenance Therapy. Cornerstone Research Group. Janssen. November 201
- 12.7. Guselkumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Matching-Adjusted Indirect Comparisons. Summary Report. Maintenance Therapy. Cornerstone Research Group. Janssen. January 2018.