

## Artigo de Revisão

# TRATAMENTO DA PSORÍASE COM AGENTES BIOLÓGICOS: PARA ALÉM DOS INIBIDORES DO TNF $\alpha$ – O PRESENTE E O FUTURO

Sandrina Carvalho<sup>1</sup>, Tiago Torres<sup>2</sup>, Manuela Selores<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Dermatologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

**RESUMO** – A psoríase é uma doença inflamatória crónica multissistémica, mediada por células T, com elevado grau de morbilidade. A investigação na área da psoríase tem sido intensa, resultando num conhecimento mais pormenorizado da sua patogenia, e consequente desenvolvimento de novas terapêuticas biológicas. Esta revisão focará o presente e o futuro dos agentes biológicos moduladores de citoquinas que não pertencem à classe dos inibidores do factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

**PALAVRAS-CHAVE** – Anticorpos monoclonais; Psoríase; Agentes biológicos; Ustekinumab.

## PSORIASIS TREATMENT WITH BIOLOGICS: BEYOND TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ INHIBITORS – THE PRESENT AND THE FUTURE

**ABSTRACT** – Psoriasis is a chronic systemic T-cell-mediated inflammatory disease with high morbidity. Psoriasis's investigation has been intense, improving knowledge on physiopathology and leading to new biologic therapies for moderate and severe psoriasis's treatment. This review will focus the present and the future of anti-cytokine therapies, beside the class of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) blockers.

**KEY-WORDS** – Antibodies, Monoclonal; Biological agents; Dermatologic agents; Psoriasis.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

Recebido/Received – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Julho/July 2012.

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

# Artigo de Revisão

## Correspondência:

Dr. Tiago Torres

Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar do Porto

Hospital Santo António

Rua D. Manuel II s/n, Ed. Consultas Externas, Ex-CIPAP

4099-001, Porto

E-mail: tiagotorres2002@hotmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica multissistémica imuno-mediada, de base genética, afectando cerca de 1 a 2% da população caucasiana com grande impacto na qualidade de vida dos doentes<sup>1</sup>. De facto, apesar das manifestações clínicas serem predominantemente cutâneas e articulares, a psoríase também está frequentemente associada a múltiplas comorbilidades (patologia psiquiátrica, obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e doença de Crohn)<sup>2-4</sup>.

Uma vez que a principal característica histológica da psoríase consiste na hiperplasia da epiderme, não é de surpreender que os primeiros tratamentos da psoríase moderada a grave incluísem fármacos (metotrexato e aminopterina) que inibem a hiperproliferação dos queratinócitos<sup>5</sup>. Contudo, foi a grande eficácia dos antagonistas da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) que sugeriu a potencial contribuição das células T na fisiopatogenia da psoríase<sup>6,7</sup>. Mas foi a eficácia demonstrada pela proteína de fusão DAB<sub>389</sub>IL-2 com acção selectiva sobre as células portadoras dos receptores da interleucina-2 (neste caso as células T e não os queratinócitos) que levou adopção do conceito de doença imuno-mediada, em que os queratinócitos são activados pelas células T<sup>8</sup>.

Com o conhecimento mais aprofundado sobre a patogénese da psoríase foi possível o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados de biológicos ou de biotecnológicos, demonstraram uma elevada eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, um perfil de segurança favorável e uma boa tolerabilidade. Actualmente estão disponíveis dois grupos de agentes biológicos que diferem no seu mecanismo de acção: os moduladores de citocinas (anti-TNF- $\alpha$ : adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab;

anti-IL-12/23p40: ustekinumab) e os moduladores de células T (alefacept)<sup>9</sup>.

Apenas 4 moduladores de citocinas (adalimumab, etanercept, infliximab e ustekinumab) estão aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave<sup>10</sup>. É de salientar que o golimumab (Simponi<sup>®</sup>) apenas recebeu aprovação para o tratamento da artrite psoriática em adultos<sup>11</sup>. O alefacept (Amevive<sup>®</sup>) não é comercializado na Europa mas está aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave desde 2003<sup>12</sup>. Por sua vez, o efalizumab (Raptiva<sup>®</sup>) foi retirado do mercado em 2009 após a notificação de três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva<sup>13</sup>.

Apesar do significativo avanço terapêutico que representam os agentes biológicos, questões como a segurança, a eficácia a longo prazo, a recidiva após a suspensão do tratamento e os custos financeiros, têm impulsionado a pesquisa de novos agentes.

Os autores já abordaram anteriormente os agentes anti-TNF- $\alpha$ <sup>14</sup> pelo que neste artigo de revisão se foca o ustekinumab, o último agente biológico aprovado no tratamento da psoríase em placas, e os agentes moduladores de citocinas que se encontram em estudo, discutindo-se os mecanismos de acção, a eficácia e o perfil de segurança.

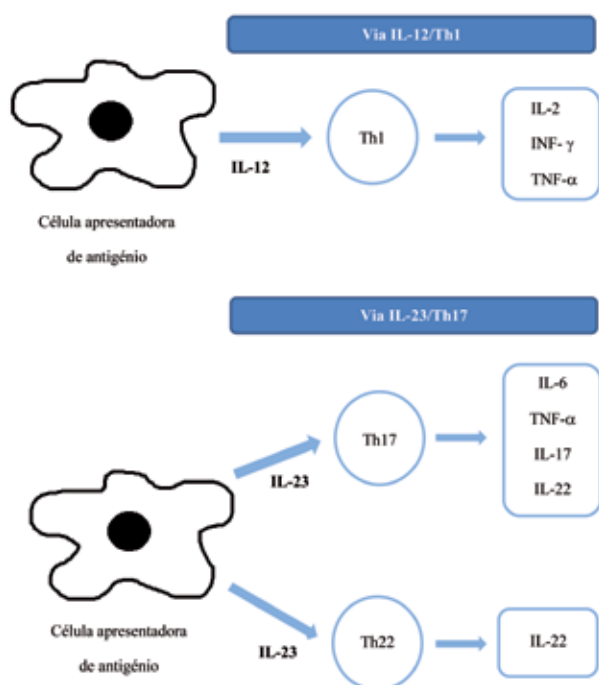
## 2. FISIOPATOGENIA DA PSORÍASE

A psoríase é uma doença genética complexa influenciada por factores ambientais, tal como o stress emocional e o tabaco<sup>15</sup>. Observa-se uma disfunção do sistema imunitário com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias que activam os linfócitos T, as principais células envolvidas na formação das lesões psoriásicas, com consequente hiperproliferação dos queratinócitos<sup>16</sup>.

O estímulo inicial para a hiperprodução de

## Artigo de Revisão

citoquinas pró-inflamatórias é desconhecido. Numerosas células ao nível da epiderme e da derme, tal como os queratinócitos, as células natural-killer e os macrófagos, produzem uma série de mediadores (interleucina-6, interferão- $\alpha$ , interferão- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) que estimulam as células apresentadoras de antígeno a produzirem as citoquinas envolvidas na activação das células T: a interleucina-12 (IL-12) e a interleucina-23 (IL-23)<sup>17</sup> (Fig. 1).



**Fig 1** - Vias inflamatórias envolvidas na patogénese da psoríase. IL-12, interleucina-12; Th1, célula T helper1; IL-17, interleucina-17; IL-22, interleucina-22; Th17, célula T helper17; Th22, célula T helper22; IL-6, interleucina-6, TNF- $\alpha$ , factor de necrose tumoral- $\alpha$ .

A IL-12 é um heterodímero constituído por uma unidade proteica p35 e p40. É produzida pelas células dendríticas, as células de Langerhans, os linfócitos B e os macrófagos. A IL-12 estimula a diferenciação dos linfócitos T em células *Helper-1* (Th1) com consequente produção das citoquinas envolvidas na via inflamatória IL-12/Th1: interleucina-2, interferão- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ <sup>18</sup>.

A IL-23 possui uma unidade p19 e partilha a unidade p40 da IL-12. É produzida por células dendríticas e macrófagos. A IL-23 induz a diferenciação dos linfócitos T em células *Helper-17* (Th17) com libertação

dos mediadores envolvidos na via inflamatória IL-23/Th17: interleucina-6, TNF- $\alpha$ , interleucina-17 (IL-17) e interleucina-22 (IL-22)<sup>19</sup>.

Ao contrário da unidade proteica p35 da IL-12, ambas as unidades p19 e p40 da IL-23 encontram-se aumentadas nas lesões psoriásicas, sugerindo um maior contributo da via IL-23/Th17 na fisiopatogenia da psoríase<sup>20,21</sup>. De facto, existe uma associação da psoríase com os alelos que codificam as unidades proteicas e o receptor da IL-23<sup>22</sup>.

A IL-17, produzida pelas células Th17, estimula a produção de quimiotaxinas envolvidas no recrutamento de neutrófilos, células dendríticas e células T, com consequente amplificação e manutenção da reacção inflamatória. Está demonstrado que a via inflamatória IL-23/Th17 também se encontra envolvida na fisiopatologia de múltiplas doenças autoimunes com repercussão cutânea (esclerodermia, lúpus, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais e doença de Behçet)<sup>23-27</sup>.

Recentemente foram isoladas as células *Helper-22* (Th22) que tal como as células Th17, produzem a IL-22. É provável que os linfócitos Th22 estejam envolvidos na patogenia da psoríase, uma vez que a IL-22 inibe a diferenciação dos queratinócitos e promove a inflamação ao nível da derme<sup>28-29</sup>.

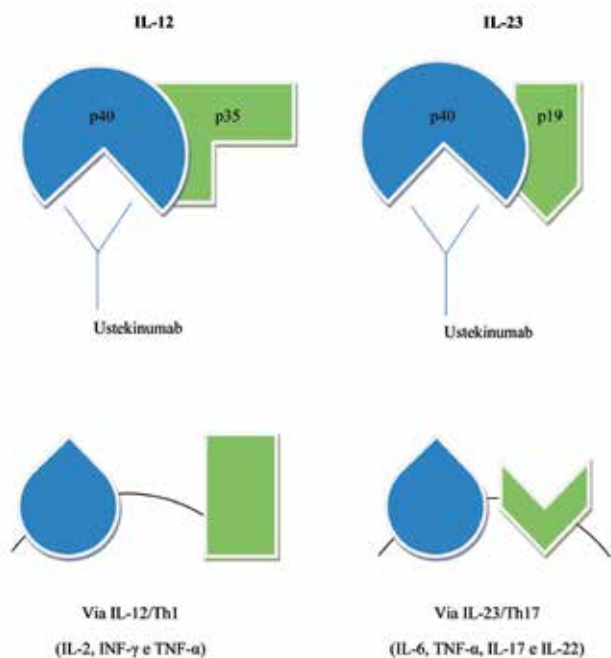
### 3. ANTICORPOS ANTI-IL-12/23P40

Os anticorpos anti-IL-12/23p40 (ustekinumab e briakinumab) são anticorpos IgG1 totalmente humanos que se ligam de forma selectiva e com elevada afinidade à unidade p40 partilhada pela IL-12 e pela IL-23. Bloqueiam a interacção da unidade p40 com o receptor IL-12R $\beta$ 1 na superfície das células do sistema imune, inibindo ambas as vias inflamatórias IL-12/Th1 e IL-23/Th17, com consequente diminuição da produção de citoquinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase (Fig.2). É de salientar que esses agentes biológicos actuam parcialmente como inibidores do TNF- $\alpha$ , uma vez que bloqueiam a libertação do TNF- $\alpha$  pelas células Th1 e Th17<sup>30</sup>.

#### 3.1. Ustekinumab (Stelara® Janssen-Cilag)

O ustekinumab foi aprovado pela EMA em 2009 para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos<sup>31</sup>. É administrado por via subcutânea numa dose de 45mg (ou 90mg se peso corporal > 100kg) à semana 0, 4 e posteriormente de 12 em 12 semanas. A terapêutica deverá ser interrompida caso

## Artigo de Revisão



**Fig 2** - O ustekinumab liga-se à unidade p40 da IL-12 e da IL-23, bloqueando, respectivamente, as vias Th1 e Th17.

não se atinja uma resposta adequada às 28 semanas<sup>32</sup>.

Três ensaios clínicos de fase III, Krueger et al.<sup>33</sup>, PHOENIX 1<sup>34</sup> e PHOENIX 2<sup>35</sup>, demonstraram a eficácia do ustekinumab no tratamento da psoríase. A melhoria clínica foi notada por volta da segunda semana com resposta máxima às 20-24 semanas. Nestes ensaios observou-se que cerca de 67% e 72% dos doentes atingem um PASI 75 (melhoria de 75% do *Psoriasis Area and Severity Index* inicial) às 12 semanas, quando tratados com 45 ou 90mg, respectivamente. A taxa de resposta foi mantida com a continuação do tratamento às 76 semanas. Por outro lado, a recidiva (perda do PASI 75) ocorreu em média após 15 semanas da suspensão terapêutica, sem risco de efeito *rebound* (agravamento superior ao PASI inicial da doença), podendo o tratamento ser reiniciado sem aparente perda da eficácia. É de salientar que a relação dose/eficácia do ustekinumab não é linear, uma vez que a resposta à dosagem de 90mg foi apenas moderadamente superior à dosagem de 45mg.

Nos doentes com resposta parcial ao ustekinumab (PASI > 50 e < 75 às 28 semanas), apenas os doentes tratados com 90mg beneficiaram da redução dos intervalos de administração de 12 semanas para 8 semanas, com 2/3 dos doentes a atingirem um PASI 75 às

52 semanas. As razões apontadas para uma resposta parcial ao ustekinumab incluem: um índice de massa corporal elevado, uma psoríase grave, uma artrite psoriásica e a presença de anticorpos anti-ustekinumab.

O estudo ACCEPT<sup>36</sup>, o primeiro ensaio clínico de fase III *head-to-head* com outro agente biológico, envolvendo 903 doentes, demonstrou uma maior eficácia do ustekinumab relativamente ao etanercept no tratamento da psoríase em placas. Cerca de 68% e 74% dos doentes tratados, respectivamente, com 45 e 90mg atingiram um PASI 75 às 12 semanas contra 57% dos doentes que receberam 50mg bissemanais de etanercept (P=0.01 e P < 0.001, respectivamente). Por outro lado, é de salientar que 49% dos doentes que não responderam ao etanercept obtiveram boa resposta com o ustekinumab.

Um ensaio clínico de fase II<sup>37</sup>, envolvendo 146 doentes, salientou a eficácia do ustekinumab (60 ou 90mg semanais durante 4 semanas) para o tratamento da artrite psoriásica com 42% dos doentes a atingirem um ACR20 (melhoria de 20% nos critérios da *American College of Rheumatology*) às 12 semanas (P=0.0002). Apesar desses resultados serem promissores, eles são inferiores aos resultados apresentados pelos inibidores do TNF- $\alpha$ <sup>38-40</sup>. Estão em curso dois ensaios clínicos de fase III para a avaliação do ustekinumab no tratamento da artrite psoriásica em adultos<sup>41-42</sup>.

O ustekinumab apresenta um bom perfil de segurança com uma incidência de efeitos laterais sobreponível à do grupo placebo<sup>34-35</sup>. Os efeitos adversos mais frequentemente observados incluem: infecções das vias aéreas superiores, artralguas, tosse e cefaleias. As reacções no local da injeção são incomuns (1-5%). O aparecimento de anticorpos anti-ustekinumab ocorre em cerca de 5% dos doentes, por vezes com perda da resposta terapêutica.

Uma vez que os anticorpos anti-IL-12/23p40 não interagem com as interleucinas que já se encontram ligadas ao receptor IL-12R $\beta$ 1, é pouco provável que o ustekinumab possa induzir uma reacção de citólise mediada por complemento<sup>43</sup>. No entanto, apesar de não terem sido reportados casos de tuberculose, é plausível que a diminuição da libertação de TNF- $\alpha$  induzida pelos anticorpos anti-IL12/IL23 aumente o risco de reactivação da tuberculose latente.

Ao contrário dos inibidores do TNF- $\alpha$ , o ustekinumab não está associado à agudização das doenças desmielinizantes, tendo sido bem tolerado em doentes com esclerose múltipla<sup>44</sup>. Até ao momento, não foi demonstrado o aumento do risco de doenças neoplásicas em doentes tratados com ustekinumab<sup>34-35</sup>.

## Artigo de Revisão

Relativamente ao risco de eventos cardiovasculares maior (enfarte agudo de miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral), os dados são ainda controversos. Os ensaios clínicos e uma meta-análise de 2011 por Ryan et al<sup>45</sup> não demonstraram um risco superior destes eventos nos doentes tratados com ustekinumab comparativamente com os doentes do grupo placebo. Contudo, numa recente metanálise realizada por Tzellos et al<sup>46</sup>, avaliando os doentes com psoríase moderada a grave tratados com agentes anti-IL-12/23p40 (ustekinumab e briakinumab) e utilizando um método estatístico diferente do utilizado por Ryan et al<sup>45</sup> foi demonstrado um aumento estatisticamente significativo deste risco (OR=4.23, 95%, CI: 1.07-16.75, P=0.04).

A semivida do ustekinumab é de 21 dias, sendo necessário interromper o tratamento 12 semanas antes de uma cirurgia maior<sup>32</sup>. Por medida de precaução, o ustekinumab está contra-indicado na gravidez e no aleitamento<sup>32</sup>. É aconselhada a utilização de medidas anticoncepcionais nas mulheres em idade fértil durante o período de tratamento e até 15 dias após a interrupção terapêutica<sup>32</sup>.

A farmacocinética do ustekinumab permanece inalterada nos doentes com mais de 65 anos<sup>47</sup>. Aguardam-se os resultados do estudo CADMUS<sup>48</sup> para avaliar a eficácia e a segurança do ustekinumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em doentes adolescentes (12-18 anos).

### 3.2. Briakinumab (Ozespá®, Abbott Laboratories)

O briakinumab apresentou resultados promissores no tratamento da psoríase em placas moderada a grave num ensaio clínico de fase II<sup>49</sup>. Durante as primeiras 12 semanas, 180 doentes foram divididos de forma aleatória em 6 grupos de 30 pessoas com um dos seguintes esquemas de tratamento: 200mg à semana 0, 100mg em semanas alternadas durante 12 semanas, 200mg semanais durante 4 semanas, 200mg em semanas alternadas durante 12 semanas, 200mg semanais durante 12 semanas ou grupo placebo.

Os resultados obtidos foram excepcionais com 90% dos doentes a atingirem um PASI 75 às 12 semanas (P <0.001). Além disso, a eficácia foi notada na primeira semana e observou-se um aumento da taxa de resposta com a continuação do tratamento. A terapêutica foi suspensa em todos os doentes que atingiram um PASI 75 às 12 semanas, sem efeito *rebound*. O briakinumab foi reiniciado quando ocorria uma perda do PASI superior ou igual a 50%, sendo que 55 a 94% dos doentes voltaram a atingir um PASI 75 após 12 semanas de

tratamento adicional<sup>50</sup>. Os doentes medicados com briakinumab apresentaram um risco significativamente superior, comparativamente ao grupo placebo, de reacções no local da injeção (16.7%; P=0.03), tal como de infecções das vias aéreas superiores. De salientar que o risco de toxicidade não era dependente da dosagem.

Foram efectuados 4 ensaios clínicos de fase III<sup>51-54</sup> para avaliar a eficácia e a segurança do briakinumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave (dois com 52 semanas de duração). O briakinumab demonstrou em estudos comparativos ser mais eficaz que o etanercept<sup>51,52</sup> e o metotrexato<sup>53</sup> no tratamento da psoríase. No entanto, observou-se uma maior incidência de eventos cardiovasculares maior nos doentes tratados com briakinumab<sup>54</sup> o que resultou na suspensão do fármaco e consequente interrupção dos ensaios clínicos pela *Abbott Laboratories* em 2011<sup>55</sup>.

## 4. ANTICORPOS ANTI-IL-23P19

Os anticorpos anti-IL-23p19 (SCH 900222, CNTO 1959 e LY 2525623) inibem a diferenciação das células T em células Th17, ligando-se à subunidade p19 exclusiva da IL-23, permitindo uma imunossupressão mais específica que os anticorpos anti-IL-12/23p40, uma vez que a via IL-12/Th1 não é bloqueada.

### 4.1. SCH 900222 (*Schering-Plough*)

O SCH 900222 é um anticorpo monoclonal que se liga de forma selectiva e com elevada afinidade à unidade p19 da IL-23. Está em curso um ensaio clínico de fase II com 76 semanas de duração, para avaliar a segurança e a eficácia do SCH 900222 no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos<sup>56</sup>. Duzentos e oitenta doentes serão tratados com uma dosagem variável de SCH 900222 (5mg, 25mg, 100mg ou 200mg por via subcutânea à semana 0, 4, 16 e posteriormente cada 12 semanas até à semana 52). Os doentes não respondedores serão submetidos a um aumento da dosagem de SCH 900222 à semana 16. O estudo tem data prevista de conclusão para Outubro de 2012.

### 4.2. CNTO 1959 (*Janssen Biotech, Inc*)

O CNTO 1959 é um anticorpo monoclonal que se liga de forma selectiva e com elevada afinidade à unidade p19 da IL-23. Aguardam-se os resultados de um ensaio clínico de fase I com 28 semanas de duração para avaliação da farmacocinética do CNTO 1959, completado em Outubro de 2010, que envolveu 24

## Artigo de Revisão

doentes com psoríase em placas moderada a grave e 47 voluntários saudáveis<sup>57</sup>. Também se encontram em fase de desenvolvimento um ensaio clínico de fase I e um ensaio clínico de fase II. No estudo de fase I<sup>58</sup>, os doentes irão ser vigiados durante 24 semanas após a administração de uma dose única de CNTO 1959 por via subcutânea. O estudo X-PLORE<sup>59</sup>, de fase II, irá avaliar a eficácia e a segurança de múltiplas dosagens de CNTO 1959 por via subcutânea durante um período de 52 semanas. e irá igualmente comparar o CNTO 1959 com o adalimumab. O estudo X-PLORE tem data prevista de conclusão para Fevereiro de 2014.

### 4.3. LY 2525623 (Eli Lilly)

O LY 2525623 é um anticorpo monoclonal anti-IL-23p19 cuja eficácia e segurança no tratamento da psoríase em placas foram investigadas num ensaio clínico de fase II<sup>60</sup>. O fármaco foi administrado por via endovenosa ou subcutânea com esquema variável de dosagem e de frequência mas o ensaio clínico foi suspenso em 2010 pela *Eli Lilly* por alegada complexidade na elaboração do agente biológico.

## 5. ANTICORPOS ANTI-IL-17

Os anticorpos anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab e brodalumab) inibem a IL-17 produzida pelas células Th17 ou o seu receptor. Existem duas isoformas da IL-17 que podem ser libertadas sob a forma de homodímeros (IL-17A e IL-17F) ou heterodímeros (IL17A/F). As 3 citocinas desempenham as mesmas funções e ligam-se ao mesmo receptor. Os agentes biológicos que neutralizam a IL-17 são específicos para a isoforma IL-17A. Foi demonstrado em modelos animais que a IL-17F pode compensar a falta da IL-17A<sup>61</sup>.

### 5.1. Secukinumab (AIN 457, Novartis)

O secukinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 $\kappa$  totalmente humano que neutraliza selectivamente a IL-17A. Num pequeno ensaio clínico de 36 doentes com psoríase em placas moderada a grave<sup>62</sup>, observou-se uma melhoria de 63% no PASI médio às 12 semanas após uma dose única de secukinumab (3mg/kg por via endovenosa) com 72%, 44% e 11% dos doentes a atingirem um PASI 50, PASI 75 e PASI 90 respectivamente ( $P < 0.001$ ). A eficácia foi observada por volta da segunda semana e a incidência de efeitos laterais foi sobreponível à do grupo placebo, sendo as infecções das vias aéreas superiores o efeito lateral mais frequentemente documentado. Não se observou o desenvolvimento de

anticorpos anti-secukinumab.

Aguardam-se os resultados de múltiplos ensaios clínicos de fase II, recentemente completados, para avaliar a eficácia e a segurança do secukinumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave<sup>63-66</sup> e da artrite psoriática<sup>67</sup> em adultos.

Encontram-se igualmente em fase de desenvolvimento um ensaio clínico de fase II<sup>68</sup> e quatro ensaios clínicos de fase III<sup>69-72</sup> para o tratamento da psoríase com secukinumab. O estudo ERASURE<sup>69</sup> e o estudo SCULPTURE<sup>70</sup> irão avaliar a eficácia e a segurança do secukinumab (150mg ou 300mg por via subcutânea em esquema variável de frequência) durante um período de 52 semanas. Ambos os ensaios têm data prevista de conclusão para 2013. O estudo STATURE<sup>71</sup> irá avaliar a eficácia de 150mg por via subcutânea ou 10mg/kg por via endovenosa de secukinumab nos doentes com resposta parcial ao secukinumab (conclusão prevista para Julho de 2013). Por fim, o estudo FIXTURE<sup>72</sup> irá comparar o secukinumab com o etanercept no tratamento da psoríase em placas (conclusão prevista para Maio de 2013).

Também se encontram em fase de desenvolvimento dois ensaios clínicos de fase II<sup>73,74</sup> para avaliar o secukinumab no tratamento da artrite psoriática em adultos. Um dos estudos<sup>74</sup> irá avaliar a eficácia do secukinumab (75mg ou 150mg por via subcutânea) nos doentes portadores de artrite psoriática com resposta inadequada ao anti-TNF- $\alpha$ . Tem data de conclusão prevista para Julho de 2014.

### 5.2 Ixekizumab (LY 2439821, Eli Lilly)

O ixekizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga de forma selectiva e com elevada afinidade à IL-17A. O ixekizumab demonstrou a sua eficácia num ensaio clínico de fase I para o tratamento da artrite reumatóide<sup>75</sup>. Estão em curso dois ensaios clínicos (um de fase II e o outro de fase III) para avaliar a eficácia e a segurança do ixekizumab no tratamento da psoríase em placas moderada a grave<sup>76,77</sup>.

### 5.3. Brodalumab (AMG 827, Amgen)

O brodalumab é um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano que se liga aos receptores da IL-17, inibindo à acção da IL-17A, da IL-17-F e da IL-17A/F. Num ensaio clínico de fase II<sup>78</sup> que envolveu 198 doentes com psoríase em placas moderada a grave, o PASI médio às 12 semanas foi de 45%, 85.9%, 86,3% e 76% nos doentes que receberam, respectivamente, 70mg, 140mg, 210mg e 280mg subcutâneas de brodalumab ( $P < 0.001$ ). Um PASI 75 ou um PASI 90 (melhoria de

## Artigo de Revisão

90% do *Psoriasis Area and Severity Index* inicial) às 12 semanas foi atingido, respectivamente, por 77% e 72% dos doentes com 140mg de brodalumab, 82% e 75% com 210mg ( $P < 0.001$ ). É de salientar que ocorreu uma resolução das lesões psoriásicas em 26%, 85%, 80% e 69% dos doentes, respectivamente, tratados com 70mg, 140mg, 210mg e 280mg de brodalumab ( $P < 0.001$ ). Foram reportados 2 casos de neutropenia grave no grupo de doentes que receberam 210mg de brodalumab. Os efeitos laterais mais comuns foram: nasofaringites (8%), infecções do tracto respiratório superior (8%) e eritema no local da injeção (6%).

Encontra-se em fase de desenvolvimento, um ensaio clínico de fase II ( $n=155$ ) que irá avaliar a segurança e a eficácia do brodalumab (210mg por via subcutânea) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave durante cerca de 5 anos (conclusão prevista para Dezembro de 2015)<sup>79</sup>. Um outro ensaio clínico de fase II ( $n=156$ ) irá avaliar a eficácia e a segurança do brodalumab (140mg ou 280mg por via subcutânea) no tratamento da artrite psoriásica durante cerca de 5 anos (conclusão prevista para Dezembro de 2017)<sup>80</sup>.

### 6. ANTICORPOS ANTI-IL-22

#### 6.1. Fezakinumab (ILV-094, Pfizer)

O fezakinumab é um anticorpo monoclonal que neutraliza a IL-22 produzida pelas células Th17 e Th22. A IL-22 encontra-se elevada na psoríase e tem um papel importante na hiperproliferação epidérmica<sup>28-29</sup>.

Aguardam-se os resultados de um estudo de fase I ( $n=76$ ), completado em Junho de 2010, que avaliou a eficácia e a segurança do fezakinumab (por via subcutânea ou endovenosa à semana 0, 2, 4 e 6) no tratamento da psoríase moderada a grave<sup>81</sup>. No entanto, a Pfizer suspendeu um estudo de fase I ( $n=48$ ) em Março de 2011 por eficácia limitada do fezakinumab em dose única por via subcutânea no tratamento da psoríase<sup>82</sup>.

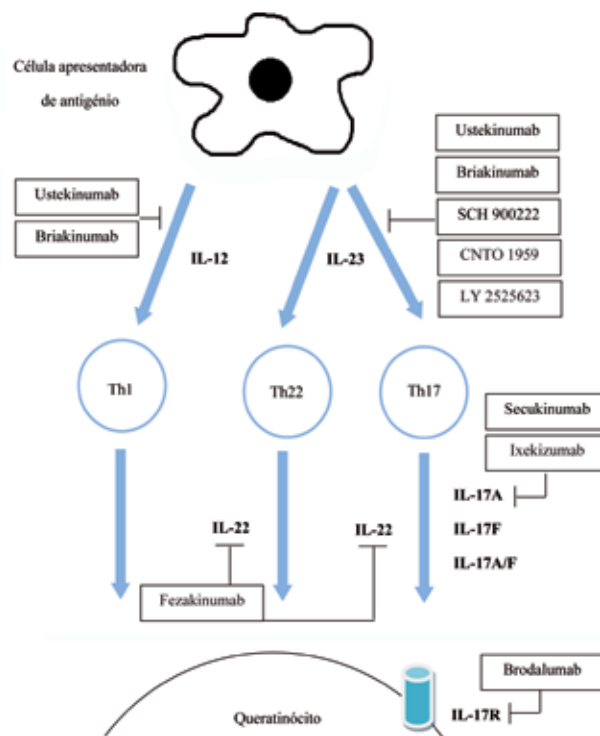
### 7. ANTICORPOS ANTI-IL-20

#### 7.1. NN 8226 (Novo Nordisk)

O NN 8226 é um anticorpo monoclonal que neutraliza a IL-20 produzida por queratinócitos e células T. Tal como a IL-22, a IL-20 inibe a diferenciação dos queratinócitos e promove a hiperplasia da epiderme. Contudo, o NN 8226 não demonstrou eficácia no tratamento da psoríase num estudo de fase II ( $n=55$ ) que foi suspenso em Janeiro de 2011 pela Novo Nordisk<sup>83</sup>.

### 8. CONCLUSÃO

O melhor conhecimento sobre a patogenia da psoríase permitiu o desenvolvimento de novos agentes biológicos mais selectivos e específicos na inibição das vias inflamatórias envolvidas na indução e manutenção da doença (Fig. 3, Tabela. 1). Devido à natureza dos ensaios clínicos desenvolvidos, é provável que alguns dos fármacos anteriormente enunciados nunca venham a ser comercializados por questões de segurança, ineficácia e/ou custos. Infelizmente nenhum dos fármacos em estudo levanta a hipótese de uma possível cura para a psoríase. Tal como os biológicos mais antigos, os agentes mais recentes promovem uma supressão da actividade da doença com recorrência da mesma após a suspensão terapêutica. No entanto, a utilização de biológicos mais específicos poderá ser vantajosa, uma vez que permitirá uma imunossupressão mais selectiva com consequente diminuição dos efeitos secundários associado a uma imunossupressão alargada.



**Fig 3** - Mecanismo de acção dos biológicos moduladores de citocinas. IL-17, interleucina-17 (isoformas A, F ou AF); IL-17R, receptor da IL-17; IL-22, interleucina-22; Th17, célula T helper17; Th22, célula T helper22.

## Artigo de Revisão

**Tabela 1 - Biológicos moduladores de citocinas em fase de desenvolvimento.**

ALVO	AGENTE BIOLÓGICO	MECANISMO DE ACÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	EMPRESA	FASE DE DESENVOLVIMENTO
ANTI-IL-12/23	Briakinumab	Ac. monoclonal IgG1 humano Anti-IL-12/23p40	Subcutânea	Abbott	III (suspenso)
ANTI-IL23	LY 2525623	Ac. monoclonal Anti-IL-23	Endovenosa ou subcutânea	Eli Lilly	II (suspenso)
	CNTO 1959	Ac. monoclonal Anti-IL-23p19	Endovenosa ou subcutânea	Janseen	I/II
	SCH 900222	Ac. monoclonal Anti-IL-23p19	Subcutânea	Schering-Plough	II
ANTI-IL17	Secukinumab	Ac. monoclonal IgG1 humano Anti-IL-17A	Endovenosa ou subcutânea	Novartis	II/III
	Ixekizumab	Ac. IgG4 humanizado Anti-IL17A	Subcutânea	Eli Lilly	II/III
	Brodalumab	Ac. IgG2 humano Anti-IL17R	Endovenosa ou subcutânea	Amgen	I/II
ANTI-IL22	Feazakinumab	Ac. IgG2 humano Anti-IL22	Endovenosa ou subcutânea	Pfizer	I (suspenso)

### BIBLIOGRAFIA

1. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
2. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Kwok LW, Li TK, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology.* 2008;47:718-23.
3. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:805-21.
4. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194-201.
5. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol.* 2007;157:1103-15.
6. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA.* 1986;256:3110-16.
7. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Tacrolimus (FK 506) – a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128:781-5.
8. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med.* 1995;1:442-7.
9. Pinto GM, Filipe P. Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com Biológicos. *Revista SPDV.* 2011;69 (4): 351-5.
10. Direcção Geral da saúde. Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos em Idade não Pediátrica Norma nº 065, de 30/12/2011. Lisboa: DGeneralS: 2011.
11. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. European public assessment report for Simponi; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human\\_med\\_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
12. FDA.gov [homepage na Internet]. Alefacept Product Approval Information; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080439.htm>.



## Artigo de Revisão

13. INFARMED. Raptiva - Recomendação da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado: Circular Informativa n.º 036/CD, de 19/02/2009. Lisboa: INFARMED: 2009.
14. Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoríase na era dos biológicos. *Acta Med Port.* 2010;23:493-8.
15. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1213-26.
16. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Dermatol Treat.* 2008;19:5-21.
17. Frank O, Nestle MD, Daniel H, Kaplan MD, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
18. Goriely S, Neurath MF, Goldman M. How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(1):81-6.
19. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2004;202:96-105.
20. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin-23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199:125-130.
21. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A and TGF beta 1. *Expert Rev Dermatol.* 2007; 2(1):69-78.
22. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1653-61.
23. Komura K, Fujimoto M, Hasegawa M, Ogawa F, Hara T, Muroi E, et al. Increased serum interleukin 23 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008; 35(1):120-5.
24. Shah K, Lee WW, Lee SH, Kim SH, Kang SW, Craft J, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2):R53.
25. Kim HR, Kim HS, Park MK, Cho ML, Lee SH, Kim HY. The clinical role of IL-23p19 in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(4):259-64.
26. Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, et al. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2009;58(12):1629-36.
27. Lew W, Chang JY, Jung JY. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):505-11.
28. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445:648-51.
29. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22 producing « Th22 » T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17 producing Th17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244-52.
30. Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:48-52.
31. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. European public assessment report for Stelara; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human\\_med\\_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
32. Ortonne JP. Ustekinumab. *Annal Dermatol.* 2011;138:848-50.
33. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356:580-92.
34. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Leonardi CL, Kimball AB, Papp K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/13 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74.
35. Papp K, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675-84.
36. Griffiths CE, Strober BE, Kerkhof PV, Ho V,

## Artigo de Revisão

- Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118-28.
37. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-40.
38. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriasis arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
39. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Bosch FV, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:702-9.
40. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: Results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505.
41. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009086?term=NCT01009086&rank=1>.
42. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis with and without prior exposure to anti-TNF agents; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01077362?term=NCT01077362&rank=1>.
43. Benson J, Orlovsky Y, Luo J, Wu SJ, Lacy E, Li J. Ustekinumab neutralizes human interleukin-12 and IL-23 mediated Th1 and Th17 cell function and provides clinical benefit to patients with plaque psoriasis. *FASEB J*. 2008;22:664.14.
44. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudari A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH. Repeated subcutaneous injections of IL 12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, doseranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.
45. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011; 24;306(8):864-71.
46. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 (in press).
47. Zaghi D, Krueger GG, Duffin KC. Ustekinumab: A review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(2):160-7.
48. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with psoriasis (CADMUS). [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090427?term=NCT01090427&rank=1>.
49. Kimball AB, Gordan KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaques psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol*. 2008;144(2):200-7.
50. Kimball AB, Zhong J, Valdes J. Retreatment efficacy and long-term safety of the fully human, interleukin-12/23 monoclonal antibody ABT-874 in the treatment of moderate to severe psoriasis: 48-week results from a phase II trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3 Suppl1):AB168.
51. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661-8.
52. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):652-60.
53. Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, et al. 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1586-96.
54. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, Papp KA, Krueger GG, Strober BE, et al. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(2):304-14.

## Artigo de Revisão

55. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. Withdrawal of the marketing authorization application for Ozespa (Briakinumab); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002019/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000110.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002019/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000110.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch).
56. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study to determine the optimal dose of SCH 900222 for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225731?term=SCH+900222&rank=1>.
57. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety and how the body affects CNTO1959 in healthy volunteers and in patients with psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925574?term=CNTO+1959&rank=3>.
58. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of CNTO-1959 following a single administration in Japanese participants with moderate to severe plaque psoriasis. ; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01484587?term=nct01484587&rank=1>.
59. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study to evaluate CNTO1959 in the treatment of patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (X-PLORE). [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483599?term=CNTO+1959&rank=1>.
60. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. LY2525623 (IL-23 antibody) multiple-dose study in adults with plaque psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01018810?term=nct01018810&rank=1>.
61. Haak S, Croxford AL, Kreyborg K, Heppner FL, Pouly S, Burkhard B, et al. IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuroinflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:61-9.
62. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52-72.
63. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. AIN457 Regimen finding study in patients with moderate to severe psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941031?term=NCT00941031&rank=1>.
64. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A dose ranging study of AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01071252?term=NCT01071252&rank=1>.
65. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Phase II efficacy study looking at a single-dose of one of three dose levels of AIN457 in patients with chronic plaque-type psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770965?term=NCT00770965&rank=1>.
66. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Multiple-loading dose regimen study in patients with chronic plaque-type psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805480?term=NCT00805480&rank=1>.
67. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy of AIN457 in adults (18-65years) with psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809614?term=NCT00809614&rank=1>.
68. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Multiple-dose regimen study to assess effect of 12 months of secukinumab treatment on skin response in psoriasis patients; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537432?term=NCT01537432&rank=1>.
69. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab for moderate to severe chronic plaque-type psoriasis for up to 1 year (ERASURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01365455?term=NCT01365455&rank=1>.
70. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab for moderate to severe chronic plaque-type psoriasis assessing different doses and dose regimens (SCULPTURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01406938?term=NCT01406938&rank=1>.
71. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy and safety of intravenous and subcutaneous secukinumab in moderate to severe chronic plaque-type psoriasis (STATURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412944?term=NCT01412944&rank=1>.

## Artigo de Revisão

72. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Safety and efficacy of secukinumab compared to etanercept in subjects with moderate to severe, chronic plaque-type psoriasis (FIXTURE); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358578?term=NCT01358578&rank=1>.
73. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169844?term=nct01169844&rank=1>.
74. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Efficacy at 24 weeks and long term safety and efficacy up to 2 years of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392326?term=NCT01392326&rank=1>.
75. Genovese MC, Bosch FV, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):929-39.
76. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A phase 3 study in participants with moderate to severe psoriasis (UNCOVER-1); [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512?term=NCT01474512&rank=1>.
77. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. A study of LY2439821 in patients with moderate to severe psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107457?term=NCT01107457&rank=1>.
78. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1181-9.
79. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of AMG827 in subjects with psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101100?term=NCT01101100&rank=1>.
80. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. AMG827 in subjects with psoriatic arthritis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516957?term=NCT01516957&rank=1>.
81. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Study evaluating the safety and tolerability of ILV-094 in subjects with psoriasis; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00563524?term=NCT00563524&rank=1>.
82. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. Study evaluating single dose of ILV-094 in psoriasis subjects; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010542?term=NCT01010542&rank=1>.
83. Clinicaltrials.gov [homepage na Internet]. First Human Dose Study of Anti-IL-20 in Psoriasis: A Study of Safety, Tolerability and Early Signals of Biologic and Clinical Effects; [consultado 2012 jun 4]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01261767?term=NCT01261767&rank=1>.