



NOTA TÉCNICA NÚMERO 265

Solicitante: Dra. Lia Sammia Souza
Moreira
09^a Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0120039-
20.2019.8.06.0001
Data: 08/0/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	4-6
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
5. Sobre a liberação na ANVISA-----	7
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	7
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7
9. Custo da medicação-----	8
10. Conclusões-----	8-10
11. Referências-----	10-12



1. Tema

Trata-se da paciente M.B.S., brasileira, casada, agricultora, RG 201706512-4 SSP CE, CPF 117.618.708-23 com relatório médico indicando diagnóstico de Psoríase extensa (CID 10: L 40.0 e M 07.3) refratária a metotrexate e Acitretin. Foi solicitado fornecimento da medicação adalimumabe 40 mg/ml, 01 ampola a cada 14 dias por tempo indeterminado.

2. Considerações teóricas

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e, ocasionalmente, as articulações. Costuma ter apresentação clínica variável e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator que dificulta a inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica. Tem sido classificada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativado e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também foi observada: citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1 e eicosanoides, entre outros. Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide. Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas. Estudos relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em doentes de psoríase. Esses dados indiretos sugerem que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico. A predisposição genética é um fator relevante na psoríase. A herança é poligênica com risco de cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau. Os marcadores identificados até o momento estão associados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27. No entanto, muitos outros genes e polimorfismos têm sido estudados. A doença leva a aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasionando significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde. A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas. As lesões na forma vulgar em placas localizam-se preferencial-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



mente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e na região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido. A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente tem início entre a terceira e quarta décadas de vida, mas alguns estudos descrevem ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos. A distribuição entre os sexos é semelhante. A psoríase tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidência de que o prejuízo físico e mental é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes de outras doenças crônicas, como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão. Um estudo brasileiro com 115 portadores de dermatoses crônicas (54 com psoríase) verificou que o grupo todo apresenta diagnóstico de estresse, mas o grupo com psoríase utilizou-se mais frequentemente de estratégias de esquiva, fuga e autocontrole quando comparado ao grupo controle com outras dermatoses crônicas. O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas). O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos.

A artrite psoriásica (AP) – também dita psoriásica ou psoriática - é uma doença articular inflamatória associada à psoríase. Esta doença pertence ao grupo das espondiloartrites, caracterizadas por apresentar sorologia negativa do fator reumatoide e acometimento da pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas, do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), entesites (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) e dactilites (“dedo em salsicha”). A AP é uma doença autoimune poligênica, de etiologia indefinida, na qual as citocinas relacionadas aos linfócitos T têm um papel central igual que na psoríase. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e TNF- α , IL-1, IL1B e IL6 podem ser encontrados na pele e na sinóvia de doentes de AP com envolvimento das articulações periféricas, sendo aquelas responsáveis pela elevação de fatores de crescimento celular, espessamento de capilares e pequenas artérias, assim como infiltrados inflamatórios periarticulares. Estudos sugerem predisposição genética de etiologia indefinida, e em mais de 40% dos casos com AP existe familiar de primeiro grau com psoríase ou AP. Todavia, fatores ambientais, infecciosos e imunogênicos podem também, favorecer a manifestação da AP. Trata-se de uma doença que aumenta o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, obesidade, síndromes metabólicas, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, doenças oftálmicas autoimunes, osteoporose, doenças inflamatórias do intestino - como a doença de Crohn e colite ulcerativa -, problemas renais, assim como transtornos depressivos e distúrbios neurológicos e pulmonares. A prevalência global da AP varia de 0,04% a 0,1% com uma incidência que varia de 3,6 a 7,2 a cada 100.000 casos ao ano. Já em pacientes com psori-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



ase, a prevalência aumenta, variando de 6% a 41%. Essa variabilidade é decorrente dos diferentes critérios diagnósticos utilizados e no tempo de evolução da psoríase cutânea. Estudos epidemiológicos brasileiros apontam que a AP é a segunda espondiloartrite mais frequente no País, com uma prevalência de 13,7%, sendo superior a 33% na população previamente acometida com psoríase. Em 75% dos casos, a AP se manifesta após o aparecimento das lesões cutâneas; concomitantemente em 10%; e em 15% precede a psoríase. A apresentação clínica da AP é heterogênea, variando desde manifestações articulares e dermatológicas a complicações articulares com erosão óssea em 40% a 60% dos casos. Isto leva a comprometimento das atividades diárias e da qualidade de vida dos doentes. O prognóstico da doença indica piora na presença de dano articular e acometimento de algumas articulações, como quadril, pulso, tornozelo, na coluna cervical e articulação sacroilíaca. Estudos sugerem que aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem uma das formas destrutivas da AP e que 50% apresentam erosões articulares após o segundo ano de doença.

3. Eficácia do medicamento

Adalimumabe 40 mg SC a cada duas semanas, foi avaliado em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave em 2 estudos controlados por placebo. No estudo I, foram observados 313 pacientes adultos com resposta inadequada a anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), por 24 semanas. No estudo II, 100 pacientes com resposta inadequada a DMARDs foram observados por 12 semanas.⁸ Os pacientes de ambos os estudos puderam entrar em uma fase aberta, onde todos receberam adalimumabe 40 mg SC a cada 2 semanas, por até 144 semanas. As respostas ACR no estudo I foram semelhantes com e sem tratamento concomitante com metotrexato (aproximadamente 50% dos pacientes foram tratados concomitantemente com metotrexato). Respostas ACR nos estudos controlados por placebo de adalimumabe para artrite psoriásica.

Estudo	Tratamento	N	ACR 12 Sem	ACR 24 Sem
Estudo I	Placebo	162	14%	16%
	adalimumabe	151	58%*	39%**
Estudo II	Placebo	49	15%	57%*
	adalimumabe	51	20%	57%*
Estudo III	Placebo	50	4%	2%
	adalimumabe	50	36%*	25%*
Estudo IV	Placebo	70	1%	0%
	adalimumabe	70	20%*	14%**
Estudo V	Placebo	70	1%	1%
	adalimumabe	70	23%*	23%*

ND = não disponível
*p < 0,001).^{9,10} Nos pacientes tratados com adalimumabe sem progressão radiográfica do início do estudo até a semana 48 (n=102), 84% continuaram a demonstrar ausência de progressão por até 144 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com adalimumabe demonstraram melhora significativa na função física, avaliada pelo HAQ



e pelo SF-36 comparados aos pacientes que receberam placebo, na semana 24. A melhora da função física continuou durante a fase de extensão aberta até a semana 136. A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em estudos duplo cegos, randomizados, realizados em pacientes adultos com psoríase crônica em placas (envolvimento $\geq 10\%$ BSA e Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10) que eram candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. 73% dos pacientes envolvidos nos estudos de psoríase fase I e II receberam terapia sistêmica prévia ou fototerapia. A segurança e eficácia de adalimumabe também foram avaliadas em estudos duplo-cegos, randomizados, realizado em pacientes adultos com psoríase crônica em placas moderada a grave com acometimento das mãos e/ou pés que eram candidatos a terapia sistêmica. O Estudo I 28 de Psoríase (M03-656) avaliou 1212 pacientes durante três períodos de tratamento. No período A, os pacientes receberam placebo ou adalimumabe na dose inicial de 80 mg seguida por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 1, após a dose inicial. Após 16 semanas de terapia, os pacientes que alcançaram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhora da pontuação PASI de pelo menos 75% em relação à avaliação inicial), entraram no período B e receberam de forma aberta 40 mg de adalimumabe em semanas alternadas. Os pacientes que mantiveram resposta PASI ≥ 75 na semana 33 e que haviam sido originariamente randomizados para terapia ativa no Período A, foram novamente randomizados no Período C para receber 40 mg adalimumabe em semanas alternadas ou placebo por mais 19 semanas. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 18.9 e a Avaliação Médica Global (Physician's Global Assessment - PGA) inicial variou de “moderada” (53% dos indivíduos incluídos), a “grave” (41%) e a “muito grave” (6%). O Estudo II29 de Psoríase (M04-716) comparou a eficácia e segurança de adalimumabe com metotrexato (MTX) e placebo em 271 pacientes. Os pacientes receberam placebo, uma dose inicial de MTX de 7.5 mg e, posteriormente, a dose era aumentada até a semana 12, com a dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de adalimumabe seguida por 40 mg em semanas alternadas (iniciando uma semana após a dose inicial) durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de adalimumabe e MTX para além de 16 semanas de tratamento. Os pacientes recebendo MTX que atingissem uma resposta PASI ≥ 50 na semana 8 e/ou 12 não recebiam futuros aumentos de dose. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 19.7 e a Avaliação Médica Global (Physician's Global Assessment - PGA) inicial variou de “moderada” (48% dos indivíduos incluídos), a “grave” (46%) e a “muito grave” (6%). Pacientes dos Estudos de Psoríase de Fase II e III foram eleitos a participar de um estudo clínico de extensão aberto (M03-658), onde adalimumabe foi administrado por pelo menos mais 108 semanas.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Para psoríase grave

- Tratamento tópico como terapêutica complementar à sistêmica: corticosteroides tópicos e calcipotriol;
- Fototerapia
- Metotrexato
- Acitretina: eritrodérmica (nesses casos é 1º linha);
- Ciclosporina: 3º linha; fármaco imunossupressor altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase que atua na indução de imunossupressão pela inibição de citocinas

Para artrite psoriásica

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL frasco de 50 mL.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg; seringa preenchida de 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos

5. Sobre a liberação da ANVISA

Adalimumabe tem aprovação na Anvisa tanto para uso em Artrite Psoriásica como para Psoríase em placas nº Registro: 25351.068850/2014-78 . Validade: 30/04/2023

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



6. Sobre a incorporação da CONITEC

O medicamento foi incorporado pela CONITEC no protocolo de Artrite Psoriaca.

7. Do fornecimento da medicação pelo SUS

O fármaco faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

8. Sobre a presença de diretriz clínica ou de órgão público do Ministério da Saúde

A PORTARIA CONJUNTA Nº 26, de 24 de outubro de 2018 do Ministério da Saúde aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriaca.

Dados da literatura e consensos internacionais apontaram que os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCD-b) preconizadas no PCDT do Ministério da Saúde, entre eles o **adalimumabe**, proporcionam melhora nos componentes cutâneo e articular, sem diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de eficácia e segurança entre eles. Estes medicamentos podem ser utilizados em monoterapia e em caso de falha, associados ou não ao MTX. Revisão sistemática sobre ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e a segurança dos MMCD-b preconizadas comparadas ao placebo ou outro MMCD-b apontou melhores resultados com o tratamento para os desfechos evento adverso, níveis de ProtCR, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) e para os critérios de eficácia ACR20, ACR50 e ACR70 do American College of Rheumatology. Em caso de falha terapêutica após três meses de tratamento, diretrizes nacionais e internacionais recomendam a substituição por outra MMCD-b. Para pacientes com AP periférica grave e pior prognóstico, como erosão óssea e limitação funcional, ou para pacientes com AP axial, o tratamento deve ser iniciado com MMCD-b como primeira linha de tratamento.

9. Custo da medicação

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
ADALIMUMAB 40 MG INJ	2515,27	02 amp/mês	30.183,24

10. Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

- Antiinflamatórios
- Glicocorticoides
- Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticas (MMCD-s): metotrexate sulfasalazina, leflunomida ou ciclosporina
- Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCD-b): adalimumabe, etanercepte,, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe.

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

- Sim. O fármaco solicitado tem indicação de literatura e de bula para uso em psoríase grave e artrite psoriásica

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

- Sim, vários estudos comprovam a eficácia do adalimumabe em reduzir os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com psoríase grave e artrite psoriásica.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso da autora?

- Há riscos de infecções graves bacterianas, fúngicas e virais assim como reativação de doenças como hepatites e tuberculose. Pode ocorrer uma redução da imunidade global. Outras complicações importantes podem acontecer como neoplasia secundária complicações neurológicas, insuficiência cardíaca e toxicidades hepáticas. Um profissional experiente no manejo dessas medicações deve acompanhar regularmente a paciente e os formulários exigidos pelo Ministério da saúde devem ser preenchidos.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

- Sim, podem ser usados sintomáticos por um período de tempo como medicações antiinflamatórios não esteroidais e Glicocorticoides porém o mais indicado considerando a descrição do caso em que a paciente tem doença extensa, são os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticas (MMCD-s): metotrexate sulfassalazina, leflunomida ou ciclosporina e os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCD-b): adalimumabe, etanercepte,, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?



- Sim, adalimumabe tem aprovação na ANVISA tanto para uso em Artrite Psoriásica como para Psoríase em placas nº Registro: 25351.068850/2014-78 . Validade: 30/04/2023 e faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

- Há relato por parte do médico assistente da paciente já ter feito uso de metotrexate e ser refrataria e também ter apresentado hepatite medicamentosa assim como não ter respondido ao uso prévio de acetretin que é medicação usada na psoríase grave.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

- O fármaco solicitado constitui-se uma boa opção terapêutica para a requerente

11. Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. PORTARIA CONJUNTA Nº 26, de 24 de outubro de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica.
2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase, Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013.
3. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. Am J Clin Dermatol. 2014; 15: 165-80.



4. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:377-85.
5. Gaspari AA, Tyring S. New and emergic biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther* 2015; **28**: 179–193.
6. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A review of biologic therapies targeting IL-23 and IL-17 for use in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatol Ther* 2016; **6**: 1–2.
7. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):116–24 e7.
8. Terenzi R, Monti S, Tesei G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:1–14.
9. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 15 de fevereiro de 2009;61(2):233–9
10. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis: Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* dezembro de 2011;25(12):1409–14
11. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis in a Large Cohort of Brazilian Patients with Psoriasis. *J Rheumatol.* 1o de maio de 2015;42(5):829–34.
12. Simone D, Nowik M, Gremese E, Ferraccioli GF. Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) and Combination Therapy of Conventional DMARD in Patients with Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis with Axial Involvement. *J Rheumatol.* 2015;93:65–9
13. Gladman DD, Ritchlin C. Treatment of psoriatic arthritis. [Internet]. 2018 [citado 1o de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriatic-arthritis>
- 14.** Leman J, Walton S, Layton AM, Ward KA, McBride S, Cliff S, Downs A, Landeira M, Bewley A. The real world impact of adalimumab on quality of life and the physical and psychological effects of moderate-to-severe psoriasis: a UK prospective, multicenter, observational study. *J Dermatolog Treat.* 2019 Mar 21:1-9.



15. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. Am Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.
16. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sulleiro S, Guisado C. Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *J Dermatolog Treat.* 2019 Mar 19:1-24.
17. Bula Humira (adalimumabe) aprovada pela ANVISA em 18/09/2017