

Parecer Técnico-Científico

Cimzia® (certolizumabe pegol) no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave

UCB Biopharma

Janeiro/2022

Parecer Técnico-Científico

Cimzia® (certolizumabe pegol) no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Cimzia® (certolizumabe pegol) no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

ÓRGÃO FINANCIADOR: UCB Biopharma.

AUTORES: Leticia Dias¹, Lucas Fahham² e Laura Murta³

REVISORES: Carolina Rosa Roque Simões Rollo⁴

¹ Farmacêutica, coordenadora de Health Economics na Origin Health Company;

² Bach. em matemática aplicada, gerente de projetos na ORIGIN Health Company;

³ Biomédica, *head* de *Health Economics* na Origin Health Company.

⁴ Farmacêutica, Lead de Acesso e valor em saúde na UCB Biopharma.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Título/pergunta: Cimzia® (certolizumabe pegol) é eficaz e seguro para pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe quando comparado a secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: Atualmente no contexto do SUS, para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que não responderam ao tratamento ou apresentaram toxicidade ou tinham contraindicação ao adalimumabe, são recomendados risanzumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe. A disponibilidade de diferentes fármacos após falha ao adalimumabe é de extrema relevância para a psoríase, e justifica-se pelo caráter autoimune da doença que pode demandar fármacos com diferentes mecanismos de ação. Apesar disso, há algumas limitações do uso desses fármacos, que podem levar a falha no tratamento. Com isso, a doença se torna de manejo mais complexo e difícil. Além disso, é importante que tais pacientes recebam tratamento individualizado, considerando suas características, bem como o perfil de segurança de cada fármaco. Cimzia® (certolizumabe pegol) é um anti-fator de necrose tumoral, que por ser o único imunobiológico peguado, monovalente (apenas um fragmento Fab') e com a ausência da porção do fragmento cristalizável do anticorpo possui um bom perfil farmacocinético, com meia-vida prolongada, permitindo comodidade posológica, maior concentração de fármaco no tecido inflamado, melhora da solubilidade, redução da imunogenicidade e da formação de anticorpos neutralizantes. Cimzia® (certolizumabe pegol) ainda é um fármaco seguro para gestantes e relevante para pacientes com psoríase e doenças imunomediadas concomitantes, já que sua posologia é similar para o tratamento de psoríase e dessas doenças, o que não ocorre com todos os fármacos.

População-alvo: Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe

Tecnologia: Cimzia® (certolizumabe pegol).

Comparadores: Secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2021 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos nove artigos, todos revisões sistemáticas com meta-análise. Na avaliação de eficácia, certolizumabe pegol não diferiu significativamente de ustequinumabe para os desfechos PASI, PGA 0/1 e qualidade de vida na maioria das comparações indiretas. Entretanto, na comparação com outros agentes anti-interleucina, como risanzumabe e secuquinumabe, certolizumabe não apresentou superioridade estatística. Para segurança não foram reportadas diferenças significativas entre certolizumabe pegol frente aos comparadores para suspensão do tratamento por evento adverso, eventos adversos graves e qualquer evento adverso. Em uma meta-análise específica para avaliar o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores entre diferentes biológicos frente ao placebo, não foram reportadas diferenças significativas nem para certolizumabe pegol, nem para seus comparadores.

É importante destacar que as comparações conduzidas de forma indireta por essas revisões sistemáticas com meta-análise incluem medicamentos que apesar de biológicos, apresentam

mecanismos de ação diferentes, como é o caso dos anti-TNF (classe de certolizumabe pegol) e os inibidores de interleucina, o que sugere cautela na comparação dessas tecnologias.

Qualidade da evidência:

PASI 50	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 75	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 90	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 100	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QV	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PGA 0/1	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes com peso menor que 90 kg e que não responderam ao tratamento em primeira etapa com adalimumabe, sob a perspectiva do SUS. A intervenção adotada foi certolizumabe pegol tendo ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe como comparadores. O modelo avaliou o desfecho de AVAQ e se dividiu em uma parte inicial, que consiste em uma árvore de decisão que avalia a resposta do paciente ao tratamento após o período de indução. Em seguida, o paciente entra em um modelo de Markov que o acompanhará ao longo de toda a vida. Assumiu-se um horizonte temporal de toda a vida. A resposta ao tratamento foi mensurada de acordo com a resposta PASI alcançada. Já os custos foram obtidos a partir dos dados mais recentes de compras públicas efetuadas pelo governo federal. Os resultados do modelo sugerem uma pequena desvantagem, em termos de efetividade, para certolizumabe, porém, com economia significativa de recursos. Este resultado foi validado em análise de sensibilidade probabilística e é evidenciado na análise de impacto orçamentário elaborada. Nesta análise a incorporação do medicamento proporcionará, ao SUS, uma economia de recursos que varia entre R\$ 24 e R\$ 106 milhões de acordo com o cenário avaliado.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas.....	11
Lista de figuras	13
1 CONTEXTO	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	16
2.1 Visão geral da doença	16
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas	17
2.4 Diagnóstico.....	20
Avaliação da gravidade da doença.....	20
2.5 Impacto da doença.....	21
2.6 Tratamento.....	23
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	24
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	28
3.1 Posologia e modo de administração	29
3.2 Mecanismo de ação	29
3.3 Preço proposto para incorporação	29
3.4 Posicionamento no mercado atual	30
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	31
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	32
5.1 Questão do Estudo.....	32
5.1.1 Intervenção	32
5.1.2 População.....	32
5.1.3 Comparação	32
5.2 Estratégia de busca	33
5.2.1 Fontes de dados	33
5.2.2 Vocabulário controlado.....	33
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	36

5.4	Critérios de qualidade	36
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	36
5.4.2	Qualidade da evidência	37
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	37
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	39
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	67
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído	69
5.6	Outras evidências científicas.....	77
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	86
6.1	Objetivo	86
6.2	População alvo	86
6.3	Horizonte de tempo	86
6.4	Perspectiva	86
6.5	Comparadores	86
6.6	Taxa de desconto	87
6.7	Desfechos considerados.....	87
6.8	Modelo econômico	87
6.9	Inputs clínicos.....	88
6.10	Dados de utilidade	90
6.11	Uso de recursos e custos.....	91
6.11.1	Posologia e frequência de administração	91
6.11.2	Custo de aquisição de medicamentos.....	93
6.12	Resultados	95
6.12.1	Caso base.....	95
6.12.2	Análise de sensibilidade probabilística	95
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	98
7.1	População elegível.....	98
7.2	Participação de mercado.....	99
7.3	Custos de tratamento.....	100
7.4	Análise de impacto orçamentário	101
7.4.1	Análise de sensibilidade	101
8	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS	103
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – CIMZIA®	114
ANEXO 2. PREÇO - CIMZIA®	115
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	116
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	117
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	147
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	148
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	150
ANEXO 8. CUSTO DE AQUISIÇÃO DOS MEDICAMENTOS	165

Lista de siglas e abreviações

AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Reviews</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAET	Evento adverso emergente do tratamento
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions</i>
Fc	Fragmento cristalizável
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
ICr	Intervalo de credibilidade
IL	Interleucina
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NATS-INC	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional do Coração
NK	<i>Natural killer</i>
NNT	Número necessário para tratar
OR	<i>Odds ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDI	<i>Psoriasis Disability Index</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PSI	<i>Psoriasis Symptom Inventory</i>
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RR	Razão de risco

SC	Via subcutânea
SF-36	Short Form Health Survey
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking</i>
TH	<i>T helper</i>
TNF	Fator de necrose tumoral

Lista de tabelas

Tabela 1. Características dos fármacos recomendados. Abbvie Farmacêutica Ltda., 2021; Novartis Biociências SA, 2021; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2021. (51–53).....	31
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	32
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.	34
Tabela 4. Estratégias de busca.	35
Tabela 5. Estudos incluídos para análise.....	38
Tabela 6. RR para comparação pareada (ajustada por placebo) para os desfechos PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100. Sawyer, 2019. (56).....	40
Tabela 7. Número necessário tratar (NNT) estimado comparado ao placebo para PASI 100. Sawyer, 2019. (56).....	41
Tabela 8. Resumo dos resultados da meta-análise em rede para todos os desfechos entre 10 e 16 semanas. Mahil, 2020. (57)	42
Tabela 9. Valores estimados de SUCRA para os desfechos PASI 90 ou PGA 0/1, mudança média no DLQI e tolerabilidade entre as semanas 10 a 16, considerando todas as doses de certolizumabe pegol. Mahil, 2020. (57)	43
Tabela 10. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede entre 8 e 24 semanas. Sbidian, 2020. (58)	46
Tabela 11. Valores estimados de SUCRA para os desfechos avaliados. Sbidian, 2020. (58).....	46
Tabela 12. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede Bayesiana para PASI 75 e PASI 90 nas semanas dois, quatro oito e 12. Warren, 2020. (59).....	48
Tabela 13. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede Bayesiana para DLQI (0,1) na semana 12. Warren, 2020. (59).....	49
Tabela 14. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em frequentista para PASI 90 na semana 12. Warren, 2020. (59).....	50
Tabela 15. OR dos resultados da meta-análise em rede para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no curto prazo (semanas 10 a 16). Armstrong, 2021. (60)	51
Tabela 16, NNT estimado relativo ao placebo para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na análise entre as semanas 10 a 16. Armstrong, 2021. (60)	52
Tabela 17. Valores estimados de SUCRA para os desfechos PASI entre as semanas 10 a 16. Armstrong, 2021. (60)	52
Tabela 18. Meta-análise para evento cardiovascular grave. Nartowicz, 2020. (62).....	62
Tabela 19. Proporção de pacientes com qualquer EA, qualquer EA grave ou EA que levou à descontinuação do tratamento no curto prazo (entre semanas 12 e 16). Shear, 2021. (64).....	64

Tabela 20. RR para comparação pareada para os desfechos PASI 90 e EAs. Xu, 2021. (64).....	67
Tabela 21. Classificação da qualidade das evidências.....	67
Tabela 22. Estudos completos incluídos para análise (meta-análises).	69
Tabela 23. Estudos completos incluídos para análise (meta-análises).	73
Tabela 24. Desfechos secundários da semana 12. Lebwohl, 2018. (66).....	79
Tabela 25. Resumo dos EAs decorrentes do tratamento até a semana 12. Lebwohl, 2018. (66)	80
Tabela 26. Probabilidade de resposta por faixa de resposta PASI. (61)	89
Tabela 27. Probabilidade de descontinuação. (76).....	89
Tabela 28. Valores de utilidade por resposta PASI. (79)	90
Tabela 29. Posologia e frequência de administração.....	92
Tabela 30. Custo de aquisição de medicamentos (ANEXO 8).	94
Tabela 31. Resultados da análise de custo-utilidade.	95
Tabela 32. Funil epidemiológico.	98
Tabela 33. Projeção da população elegível (2022-2026).	99
Tabela 34. Participação de mercado – Cenário referência.	100
Tabela 35. Participação de mercado – Cenário projetado.....	100
Tabela 36. Custo anual de tratamento de acordo com o ano de acompanhamento.	100
Tabela 37. Impacto orçamentário (em R\$).	101
Tabela 38. Análise de sensibilidade (em R\$) – Limite inferior.	102
Tabela 39. Análise de sensibilidade (em R\$) – Limite superior.....	102
Tabela 40. <i>Status</i> de avaliação das agências de ATS. (87–89)	103

Lista de figuras

Figura 1. Características da psoríase em placas. Adaptado de Armstrong, 2017. (16).....	17
Figura 2. Fisiopatologia da psoríase. Armstrong, 2020. (4).....	18
Figura 3. Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020. (28)	24
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	38
Figura 5. Probabilidade de alcançar resposta PASI em dez a 16 semanas. Fahrbach, 2021. (61)	56
Figura 6. Valores estimados de SUCRA para os desfechos PASI entre as semanas 10 a 16. Fahrbach, 2021. (61)	57
Figura 7. Probabilidade de alcançar resposta PASI em dez a 16 semanas – amostra com $\geq 90\%$ dos pacientes <i>naïve</i> a biológicos. Fahrbach, 2021. (61).....	61
Figura 8. Análise de risco-benefício avaliando qualquer EA <i>versus</i> PASI 90 no curto prazo (entre semanas 10 e 16). Shear, 2021 (64)	65
Figura 9. Análise de risco-benefício avaliando qualquer EA grave <i>versus</i> PASI 90 no curto prazo (entre semanas 10 e 16). Shear, 2021. (64)	65
Figura 10. Análise de risco-benefício avaliando qualquer EA que levou à descontinuação da terapia <i>versus</i> PASI 90 no curto prazo (entre semanas 10 e 16). Shear, 2021. (64)	66
Figura 11. Taxa de resposta PGA 0/1 por visita até semana 12 e 16. Lebwohl, 2018. (66).....	79
Figura 12. Taxa de resposta PASI 90 por visita até semana 12 e 16. Lebwohl, 2018. (66).....	80
Figura 13. Resposta PASI 75 na fase aberta do estudo de extensão (semanas 48 a 144). Warren, 2021. (71)	83
Figura 14. Representação esquemática do modelo.....	88
Figura 15. Preço unitário do risanquizumabe (Fonte: Painel de preços - https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais . Acessado em: 01/12/2021)..	94
Figura 16. Plano de custo-utilidade.....	96
Figura 17. Fronteira de custo-utilidade.....	96

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Cimzia® (certolizumabe pegol) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Psoríase em placas moderada a grave

Tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de Cimzia® (certolizumabe pegol) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A psoríase é uma doença autoimune, inflamatória, crônica, não contagiosa. Essa doença se caracteriza pela apresentação de manifestações cutâneas, ungueais e articulares. (1,2) Estima-se que no Brasil, a prevalência dessa doença seja de 1,31%. (3) A psoríase pode apresentar em diversas formas clínicas, dentre as quais está a psoríase vulgar que é a mais frequente e representa mais de 80% dos casos de psoríase. (4)

A psoríase em placas moderada a grave possui um importante impacto na qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS), além de impactar negativamente na produtividade dos pacientes. (5) Destaca-se que a carga da psoríase não é sempre proporcional ao impacto negativo na QVRS, sendo muitas vezes possível observar pacientes com pequenas áreas acometidas, mas em grande sofrimento psicológico. (6,7)

Atualmente no Sistema Único de Saúde, pacientes com psoríase em placas moderada a grave são tratados em primeira etapa de segunda linha com adalimumabe. Após falha a esse fármaco, ou toxicidade, ou contra-indicação, recomenda-se secuquimumabe, ustequimumabe e risanquizumabe. (2)

A disponibilidade de diferentes fármacos em etapa após falha a adalimumabe é de extrema relevância para a psoríase, e justifica-se pelo caráter autoimune da doença que pode demandar fármacos com diferentes mecanismos de ação. Apesar disso, há algumas limitações do uso

desses fármacos, que podem levar a falha no tratamento. Com isso, a doença se torna de manejo mais complexo e difícil. (8) Além disso, recomenda-se que tais pacientes recebam tratamento individualizado, considerando suas características, perfil de segurança de cada fármaco e interações medicamentosas. Isso leva a uma necessidade de mais opções terapêuticas. (9)

Neste cenário, Cimzia® (certolizumabe pegol) apresenta-se como opção para pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e não responderam ao tratamento com adalimumabe no SUS.

Destaca-se que Cimzia® (certolizumabe pegol), é um anti-fator de necrose tumoral (TNF), que por ser o único imunobiológico peguilado, monovalente (apenas um fragmento Fab') e com a ausência da porção do fragmento cristalizável (Fc) do anticorpo possui um melhor perfil farmacocinético, com meia-vida prolongada, permitindo comodidade posológica, maior concentração de fármaco no tecido inflamado, melhora a solubilidade, redução da imunogenicidade e da formação de anticorpos neutralizantes. (8,10) Além disso, é um fármaco seguro para gestantes e relevante para pacientes com psoríase e doenças imunomediadas concomitantes, já que sua posologia é similar para o tratamento de psoríase e dessas doenças, o que não ocorre com todos os fármacos. (8,9,11–13)

Assim, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia, segurança e custo-efetividade para incorporação de Cimzia® (certolizumabe pegol), sob a perspectiva do SUS no tratamento da pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e não responderam ao tratamento com adalimumabe.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A psoríase é uma doença autoimune, inflamatória, crônica, não contagiosa, que apresenta manifestações cutâneas, ungueais e articulares. (1,2) Essa patologia acomete homens e mulheres em igual proporção e a maior parte dos casos tem início entre a terceira e quarta década de vida, porém pode ocorrer em pacientes de todas as faixas etárias. (2,14)

Clinicamente, a psoríase se caracteriza por lesões eritemato-descamativas que acometem principalmente os cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar, podendo também afetar qualquer outra área do corpo. A psoríase pode se apresentar em placas (ou vulgar), em gotas (*gutatta*), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal. (1,2) Dessas formas, a psoríase em placas é a apresentação mais frequente, que representa mais de 80% dos casos de psoríase. (4)

A psoríase em placas caracteriza-se por placas avermelhadas e descamativas que acometem principalmente as superfícies extensoras, podendo também acometer áreas intertriginosas, palmas das mãos, plantas dos pés e unhas (Figura 1). (4) As manifestações clínicas são heterogêneas, e variam entre leve, moderada e grave. Estima-se que 20% dos pacientes apresentam doença moderada a grave. (15) As áreas afetadas são geralmente bem demarcadas e simétricas. Pacientes com doença moderada a grave podem apresentar prurido substancial. (4)



2.2 Epidemiologia

A prevalência de psoríase a nível global varia entre 0,09%, reportada na Tanzânia, e 11,4%, na Noruega. Nos Estados Unidos, entre os anos de 2009 e 2010, a prevalência da doença em adultos de diferentes etnias variou de 1,4% a 3,6%. (3,17,18) A psoríase em placas é a apresentação mais frequente da doença, que representa mais de 80% dos casos de psoríase. (4)

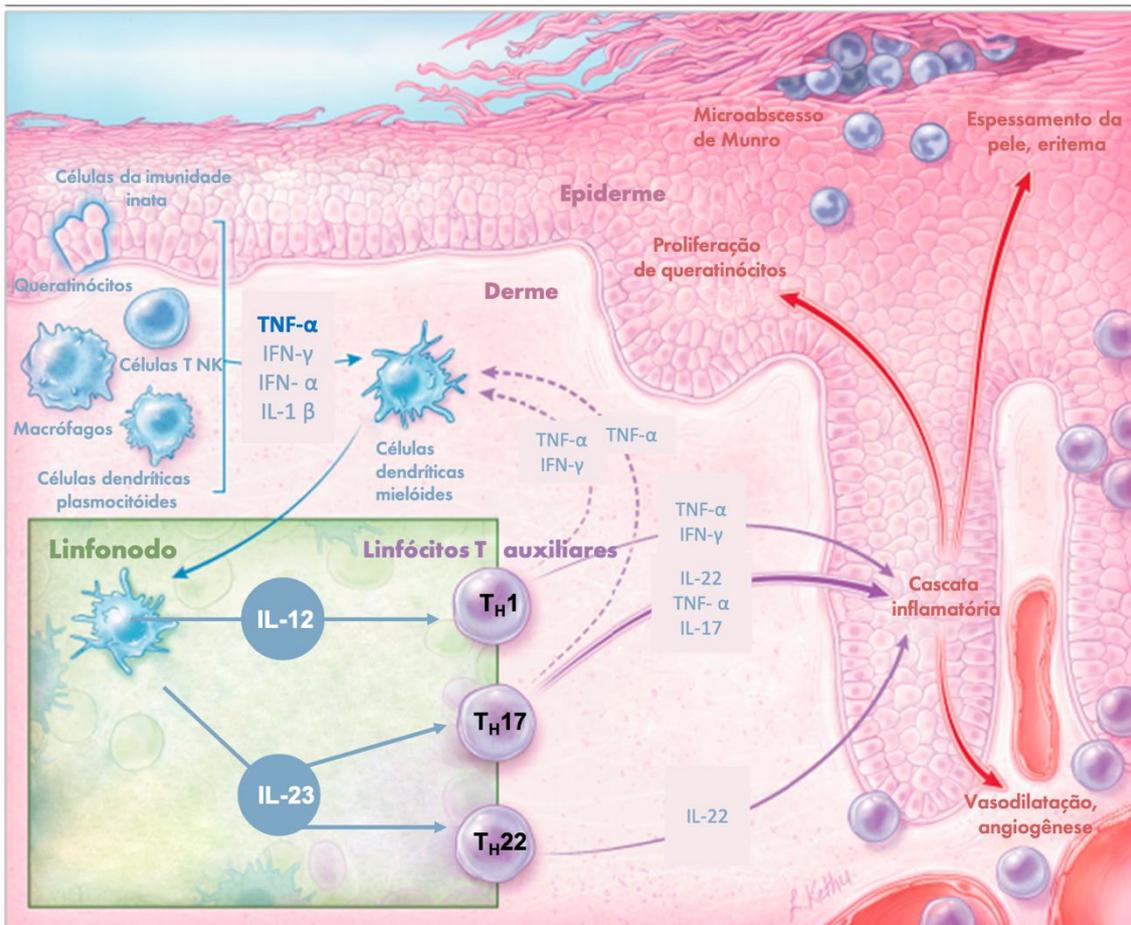
Dados de uma revisão sistemática que avaliou a carga da psoríase na América Latina em estudos publicados até 2016 indicaram que a prevalência ajustada pela idade variou entre 1,27% e 1,56%, considerando os países Argentina, Brasil, Colômbia e México. (19)

No Brasil, um estudo conduzido com dados de 2015 a 2016, indicou uma variação de prevalência da doença nas regiões do país entre 0,92% (região Norte) a 1,88% (região Sudeste). Para todo o país, estimou-se uma prevalência de 1,31%. (3)

2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas

A psoríase é uma doença de caráter autoimune, caracterizada pela ativação em excesso de algumas partes do sistema imunológico adaptativo. Entretanto, sua patogênese é complexa e ainda não foi totalmente esclarecida. (4,18,20)

Na fase inicial da patogênese da doença, células dendríticas mieloides são ativadas por diversos tipos celulares (queratinócitos, células dendríticas, macrófagos, células T *natural killer*). Assim ativadas, as células dendríticas mieloides aumentam a secreção de interleucina (IL)-12 e IL-23. A IL-12 induz a diferenciação de células T *naïve* em células T auxiliares (do inglês, *T helper* [TH]) do tipo 1, já a IL-23 é fundamental para a sobrevivência e proliferação de células TH17 e TH22. As células TH17 [e várias outras células do sistema imunitário inato e adquirido, células T *natural killer* (NK), células mieloides (21)] secretam IL-17, as células TH1 secretam fator de necrose tumoral α (TNF- α), já as células TH22 secretam IL-22. Essas citocinas secretadas ativam a transdução de sinal intracelular em queratinócitos para realizar a transcrição gênica de citocinas e quimiocinas, o que resulta em uma cascata inflamatória que ocasiona as manifestações clínicas observadas na psoríase (Figura 2). (4)



- ***Manifestações clínicas e comorbidades***

A psoríase é tipicamente uma doença inflamatória da pele, porém em função do seu caráter sistêmico, pode estar associada à diversas manifestações extracutâneas e comorbidades. (6,22) Um estudo nacional conduzido entre 2015 e 2016, avaliou a frequência de comorbidades ($\geq 15\%$) dos pacientes brasileiros com psoríase em placas moderada a grave. Dentre elas, pode-se citar hipertensão (46,2%), dislipidemia (39,3%), artrite psoriásica (31,0%), obesidade (26,2%), ansiedade (25,5%), diabetes (22,8%) e depressão (16,6%). (5)

Especificamente sobre a artrite psoriásica, é importante destacar que ela é uma espondiloartropatia, e sua ocorrência com a psoríase pode ser simultânea, ou ainda ocorrer depois ou ter início conjunto com a psoríase. A artrite psoriásica se manifesta como artrite periférica, ou como doença inflamatória espinhal com características similares a espondilite anquilosante. Pacientes com psoríase tem maior probabilidade de desenvolver a doença inflamatória axial. (23) Em termos de comorbidades, a exacerbação da resposta inflamatória na psoríase também resulta em disfunção endotelial e estresse oxidativo das células, o que pode predispor o paciente às doenças cardiovasculares. (24) Além disso, devido ao perfil da resposta inflamatória, a psoríase é associada também a síndromes metabólicas, incluindo obesidade abdominal, hipertensão, dislipidemia aterogênica, diabetes tipo 2, resistência à insulina e doença hepática gordurosa não alcoólica. A prevalência de pacientes com síndrome metabólica que também apresentam psoríase varia de 20 a 50%, sendo mais comum em pacientes com psoríase grave do que em pacientes com a doença leve. (25)

Pacientes com psoríase também apresentam maior risco de desenvolvimento de cânceres, o que aumenta de acordo com a gravidade da doença. Sugere-se que esse risco esteja relacionado à inflamação crônica e o consequente prejuízo da vigilância imunológica, assim como com às comorbidades relacionadas e aos fatores modificáveis de estilo de vida como fumo, consumo de álcool e ao uso de terapias imunossupressoras e fototerapia com ultravioleta. (6,26)

Além dessas, outras comorbidades frequentemente associadas a psoríase são a doença de Crohn e a uveíte. Estima-se que pacientes com psoríase possuem um risco 2,53 vezes maior de desenvolver doença de Crohn que pacientes sem psoríase. (27) Já a uveíte possui prevalência de 2% em pacientes com psoríase cutânea. (12)

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase normalmente se dá por avaliação clínica, observando o padrão dermatológico das lesões de pele. A confirmação, no entanto, pode implicar na realização de uma biópsia de pele, uma vez que outras lesões cutâneas podem apresentar características semelhantes. (2)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado em 2021, o diagnóstico diferencial clínico deve ser feito com observação de eczemas, micoses, micose fungoide, lúpus cutâneo, líquen plano, psoríase em placas, pitiríase rósea, pitiríase rubra pilar, doença de *Bowen* e sífilis secundária. (2)

Avaliação da gravidade da doença

Há diversos instrumentos que avaliam a gravidade da psoríase disponível e validados para o português. Entretanto, não há um consenso entre qual instrumento para mensurar a gravidade seria o melhor. (28)

O PCDT de psoríase também sugere a avaliação da doença sob a perspectiva de alguns instrumentos como o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) que avalia a gravidade e extensão da doença, *Physician Global Assessment* (PGA) que avalia a extensão da doença e o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) que avalia a qualidade de vida (QV). (2) Tais instrumentos auxiliam na avaliação clínica do paciente e fornecem resultados clínicos em relação a resposta ao tratamento.

O PASI é o instrumento mais utilizado para a avaliação da extensão da psoríase. É um método subjetivo calculado pelo avaliador no qual as placas de psoríase são analisadas seguindo os critérios: eritema, infiltração e descamação. Através de uma escala de intensidade de 0 a 4, cada item recebe um escore de gravidade. O corpo é dividido em regiões (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores) e em cada uma das áreas a fração da superfície total acometida é graduada de 0 a 6. Sendo assim, a área afetada e as características das lesões são analisadas através de uma fórmula que resulta em um escore que varia de 0 a 72 pontos (grau máximo da doença). Por meio desse método a gravidade da psoríase pode ser estratificada em leve (PASI igual ou inferior a 10) e moderada (PASI entre 10 e 15) a grave (PASI >15). O PASI também é utilizado para avaliar os resultados terapêuticos por meio do grau de redução das

lesões psoriásicas. Por exemplo: PASI 50 e 75 indicam a regressão de no mínimo 50% ou 75%, respectivamente, do PASI basal. (2,28)

A PGA é uma avaliação subjetiva feita pelo médico, na qual, em escala de números ordinais, é possível identificar um paciente com psoríase “sem lesão” até um quadro muito grave. Nesse método avalia-se a intensidade/gravidade intrínseca das lesões individualmente, na qual a doença recebe um escore de 0 a 6, sendo 6 - psoríase grave, 5 - psoríase moderada a grave, 4 - psoríase moderada, 3 – psoríase leve a moderada, 2 - psoríase leve, 1 - psoríase quase em remissão e 0 - remissão completa. A PGA é um método simples, ágil e fácil de ser aplicado, porém é extremamente subjetiva, podendo dessa forma comprometer sua repetitividade e reprodutibilidade. Uma outra limitação é a baixa sensibilidade à variação em melhoras pouco expressivas. (2,28)

Por fim, o DLQI é um questionário que avalia a repercussão das enfermidades dermatológicas na QV dos pacientes. Esse instrumento é validado para uso no Brasil, e contém 10 perguntas simples que avaliam o quanto a psoríase afetou a vida do paciente na semana precedente à aplicação do questionário, considerando os aspectos psicológico, social, escolar ou profissional. A avaliação das respostas gera um resultado em uma escala que varia de 0 (nenhum impacto) a 30 (impacto extremamente grande). (2,28,29)

Além desses instrumentos, a Sociedade Brasileira de Dermatologia, em recomendação publicada em 2020, elenca a área de superfície corporal (BSA, do inglês *body surface area*) como instrumento a ser utilizado para avaliação a gravidade da psoríase. Tal instrumento utiliza-se da “regra dos nove” para estimar o comprometimento da doença. Nesta regra o corpo é dividido em nove áreas e cada área representa um percentual de acometimento. Assim, cabeça, parte anterior do tronco superior, parte anterior do tronco inferior, parte posterior do tronco superior, parte posterior do tronco inferior, representam 9% da superfície corporal envolvida, cada. Já pernas representam 18%, cada e os braços representam 9% cada, sendo a genitália responsável por 1% da superfície corporal. Quanto maior a área acometida, mais grave a doença. (28)

2.5 Impacto da doença

Essa condição tem grande impacto negativo na QV, principalmente quando a doença afeta áreas como rosto, palmas das mãos e plantas dos pés, unhas ou áreas intertriginosas. Quando a psoríase em placas afeta as regiões palmar e plantar, os pacientes desenvolvem placas espessas, escamosas e doloridas que limitam a funcionalidade das mãos e pés. (4) Esses pacientes são

frequentemente estigmatizados e excluídos do meio social, e geralmente se queixam de solidão e isolamento, prejuízo na vida profissional, fatores esses que refletem em prejuízo à saúde mental. (7,30)

É importante considerar que o impacto psicológico decorrente da psoríase não é necessariamente proporcional à gravidade da doença, o qual pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas das mãos e plantas dos pés). (6,7) As comorbidades psiquiátricas podem piorar o curso da psoríase e o tratamento da depressão pode trazer benefícios clínicos no controle da doença. (31)

Um estudo conduzido no Brasil, entre 2015 e 2016, ao utilizar o DLQI, relata que 76,4% dos pacientes brasileiros percebem que a psoríase impacta negativamente na QVRS. Ainda, um impacto negativo moderado a grave, com o mesmo instrumento, é reportado por 68,8% desses pacientes. No mesmo estudo, o índice EQ-5D-3L médio foi de 0,70 (desvio padrão [DP]: 0,27), sendo os domínios “ansiedade e depressão” e “dor e desconforto” os mais prejudicados. (5)

Outro estudo nacional que avaliou a função sexual e a QV de pacientes do sexo feminino, entre os anos 2011 e 2012, concluiu que ambos os parâmetros são afetados em mulheres com psoríase e devem ser levados em consideração ao avaliar a gravidade da doença. A prevalência de disfunção sexual foi de 58,6% em mulheres com psoríase, do que em pacientes sem a doença (p-valor=0,014). O questionário *Short-Form Health Survey- 36 itens* (SF-36) também foi utilizado, e seus domínios também tiveram pontuações menores para mulheres com psoríase, principalmente no que tange os domínios de aspectos emocionais e mentais, mas também no domínio aspecto físico. (32)

Ainda, a psoríase leva a um impacto negativo em termos econômicos e na produtividade dos pacientes acometidos. Um estudo realizado nos Estados Unidos com o objetivo de estimar o impacto econômico da psoríase estimou que os custos diretos⁴ anuais da doença variaram de USD 51,7 bilhões a USD 63,2 bilhões e os indiretos anuais⁵ variaram de USD 23,9 bilhões a USD

⁴ Os custos diretos incluíram custos médicos relacionados a: avaliações médicas especializadas, hospitalização, medicamentos prescritos, fototerapia, custos da administração da medicação, testes laboratoriais, estudos de monitoramento, medicamentos de venda livre e produtos de cuidados pessoais.

⁵ Os custos indiretos foram determinados por absenteísmo ou presenteísmo. Absenteísmo é o valor da perda de produtividade no trabalho devido à falta no trabalho para consultas médicas, licença por doença ou desemprego. Presenteísmo é o valor do prejuízo na produtividade do trabalho devido à atividade da doença.

35,4 bilhões. Além disso, o custo total anual estimado para o ano de 2013 foi de USD 112 bilhões. (33)

No Brasil, o impacto econômico de pacientes com psoríase em diferentes gravidades foi estimado sob a perspectiva do sistema de saúde privado (dados de 2012 e 2013). A partir da comparação do custo total (absenteísmo, presenteísmo, consultas e hospitalização) de acordo com o nível de gravidade da psoríase, observou-se que o custo de tratamento para psoríase grave foi de BRL 224.251, valor seis vezes e duas vezes maior que o observado para a psoríase leve (BRL 34.508) e moderada (BRL 79.427), respectivamente. (34)

Além disso, dados de um estudo nacional, conduzido entre 2015 e 2016, reportam que a perda de produtividade dos pacientes com psoríase se deu majoritariamente por presenteísmo [17,4% (DP: 5,5%)], seguido de absenteísmo [5,4% (DP: 10,3%)]. (5)

2.6 Tratamento

PCDT – 2021

O PCDT para psoríase publicado em 2021, cobre os biológicos adalimumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe e etanercepte. (2)

Adalimumabe é recomendado como primeira etapa de segunda linha, sendo seu uso indicado para pacientes que falharam, apresentaram toxicidade ou são contraindicados às terapias sistêmicas (metotrexato, ciclosporina, acitretina). Secuquinumabe, ustequinumabe e risanquizumabe são indicados para segunda etapa após falha, toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe. (2)

Neste protocolo, o uso de etanercepte é restrito a pacientes pediátricos, como primeira etapa de segunda linha de tratamento. (2)

Sociedade Brasileira de Dermatologia - 2020 e 2021

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (2020 e 2021), para pacientes com psoríase, a fototerapia é recomendada como primeira opção terapêutica, seguida de terapia sistêmica tradicional para pacientes sem resposta, intolerantes, com contraindicação ou indisponibilidade à fototerapia. (28,35)

Dentre as opções de terapia sistêmica tradicional encontram-se o metotrexato e acitretina (recomendados para homens e mulheres não férteis, sendo para mulheres em idade fértil com contracepção adequada recomendado apenas o uso do metotrexato) e a ciclosporina (recomendada para pacientes que falharam a pelo menos uma terapia sistêmica, psoraleno + radiação ultravioleta A, metotrexato e retinóides] e em casos de contraindicação ou intolerância à terapia sistêmica). E para pacientes com psoríase em placas moderada a grave (PASI, BSA ou DLQI > 10) sem resposta, intolerantes ou contraindicados às terapias tradicionais é recomendado o uso da imunobiológicos, tais como o certolizumabe pegol, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, ixequizumabe, guselcumabe, secuquinumabe risanquizumabe e bioequivalentes (Figura 3). (28,35)

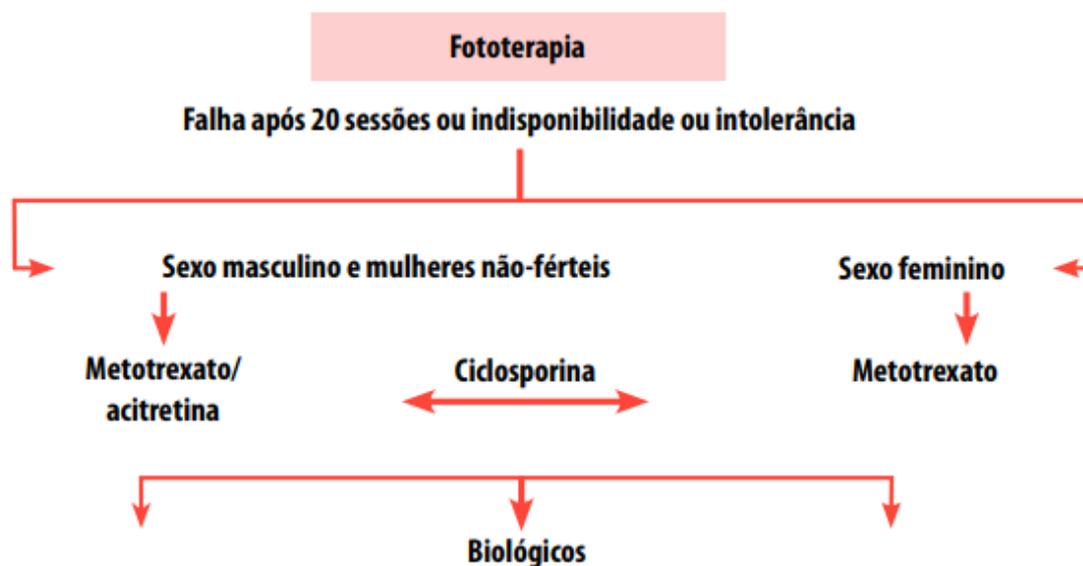


Figura 3. Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020. (28)

2.7 Necessidades médicas não atendidas

A psoríase em placas moderada a grave impacta negativamente a QVRS e a produtividade de pacientes acometidos, sendo o estado emocional o de maior relevância para esses pacientes. (5) Ainda, a gravidade da doença não é necessariamente proporcional ao transtorno psicológico

que a psoríase causa, sendo, portanto, relevante inclusive em pacientes com pequenas áreas do corpo acometidas. (6,7)

O tratamento farmacológico da psoríase abrange diversas classes de medicamentos, recomendados de acordo com a evolução da doença ou falha ao tratamento realizado. (28) Atualmente no contexto do SUS, para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que falharam, apresentaram toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe, são recomendados risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe. (2)

A disponibilidade de diferentes alternativas de tratamento é justificada pelo caráter autoimune da psoríase, assim, os medicamentos disponíveis possuem diferentes mecanismos de ação e moléculas-alvo. (4,22) Com relação aos imunobiológicos, há medicamentos capazes de inibir tanto TNF α – uma molécula que desempenha papel central na fisiopatologia da psoríase - como é o caso do adalimumabe, quanto interleucinas, tais como ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe. No entanto, esses medicamentos ainda apresentam falha no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, tornando a doença de difícil manejo. (8) Ainda, é recomendado que o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave seja realizado de acordo com as características do paciente, contraindicações, perfil de segurança de cada biológico, interações medicamentosas e custos. Com isso, é importante que haja disponibilidade de uma ampla seleção de biológicos para o tratamento desses pacientes de forma individualizada. (9)

Nesse cenário, surge o Cimzia[®] (certolizumabe pegol), que é um composto de um fragmento Fab' humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF unido quimicamente com duas moléculas de polietilenoglicol - PEG. O termo peguilação descreve a modificação de moléculas biológicas através de conjugação covalente com polietilenoglicol (PEG), um polímero não-tóxico e não-imunogênico, sendo utilizado como uma estratégia para superar desvantagens associadas com alguns produtos biofarmacêuticos. A peguilação altera as propriedades físicas e químicas da molécula, tais como a sua estrutura, ligação eletrostática e a hidrofiliabilidade, resultando em uma melhora no comportamento farmacocinético do medicamento. Outra característica do fármaco é o acúmulo preferencial no tecido inflamado em relação ao tecido não inflamado, um comportamento provavelmente relacionado com a permeabilidade aumentada que não foi observada com o fragmento não-peguido. (36) A peguilação melhora a solubilidade do fármaco, diminuindo a imunogenicidade. A peguilação também aumenta a estabilidade do fármaco e o tempo de retenção do medicamento no sangue e reduz a proteólise e excreção renal, permitindo, assim, uma frequência de dosagem reduzida. (36)

As moléculas de PEG são colocadas ao redor do fragmento Fab' e formam uma cobertura de proteção. (37) Cimzia® (certolizumabe pegol) é uma molécula monovalente e assim não consegue fazer uma ligação cruzada com duas moléculas diferentes de TNF. Consequentemente, não forma imunocomplexos com trómeros do TNF, isto é, grandes imunocomplexos; isto tem o potencial de diminuir a sua imunogenicidade. (38)

A adição de PEG a um agente terapêutico tem várias consequências. Em primeiro lugar, a peguilação aumenta o tamanho e o peso molecular de uma molécula. (38) Esta mudança pode retardar a filtração da molécula pelos rins, o que provocaria um aumento do tempo que a molécula se mantém na circulação. A peguilação de certolizumabe aumenta a sua vida média de eliminação no corpo em até 14 dias e, com isso, reduz a frequência de administração do medicamento, levando a maior comodidade posológica. (38)

Em segundo lugar, a adição de moléculas de PEG pode traduzir na formação de uma cobertura de proteção ao redor do agente terapêutico. Esta cobertura pode bloquear a molécula terapêutica em frente à ação de determinadas enzimas degradantes das proteínas, como a tripsina e a quimotripsina e, portanto, evitar que a destruam. (38)

Por último, como o PEG se associa a moléculas de água formando um escudo que protege a molécula da degradação enzimática e do reconhecimento por anticorpos, isso contribui para aumentar sua meia vida e diminuir sua imunogenicidade (que é a capacidade de induzir e reagir a uma resposta imunológica detectável). (37)

Cimzia® (certolizumabe pegol), por ser apenas um fragmento Fab', não possui a região Fc (fragmento cristalizável). Devido a essa diferença na estrutura da molécula, pode-se esperar um comportamento diferente em algumas situações, como é o caso de mulheres grávidas. Os anticorpos maternos são transportados através do cordão umbilical pelo receptor FcRn para garantir imunidade ao recém-nascido. Um estudo com ratas grávidas que receberam o anticorpo completo IgG1 murino e o fragmento Fab' peguilado murino demonstrou uma concentração muito pequena no recém-nascido e na amamentação após a exposição ao fragmento Fab' peguilado em comparação com o anticorpo completo IgG1. (39) Assim, devido à sua estrutura química diferenciada, Cimzia® (certolizumabe pegol) demonstrou ser o imunobiológico mais seguro para ser utilizado por grávidas e lactantes, se clinicamente necessário, em comparação com outros anti-TNFs, uma vez que possui pouca ou nenhuma passagem transplacentária e risco mínimo de passagem para o leite materno. (8,9,13) De acordo com a bula do produto (40), em estudo observacional que incluiu 1.137 gestações com exposição materna ao certolizumabe pegol (especialmente ao longo do primeiro trimestre), 528 tiveram desfechos avaliados e não

foi notado risco aumentado de defeitos congênitos ou outras complicações da gravidez. (41) Ainda, em estudo conduzido em 16 mulheres grávidas com ≥ 30 semanas de gestação em uso de Cimzia® (certolizumabe pegol), foi reportada transferência placentária mínima, o que indica baixa exposição fetal no terceiro trimestre. (42) Assim, os autores dos estudos acima citados concluem que caso clinicamente necessário, Cimzia® (certolizumabe pegol) pode ser considerado em mulheres que estão em idade fértil.

Outro ponto relevante é que Cimzia® (certolizumabe pegol) possui abrangência de indicação para outras doenças imunomediadas e que podem ser consideradas como comorbidades da psoríase, como doença de Crohn, uveíte e artrite psoriásica. (12) Assim, ao tratar a psoríase com Cimzia® (certolizumabe pegol), há um tratamento concomitante para essas doenças, com uma dose não muito diferente da utilizada com psoríase, ao contrário do que ocorre com outros anti-TNFs que possuem uma diferença posológica entre as indicações, o que implica em um risco de subtratamento por dose abaixo da necessária. (11)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Cimzia® (certolizumabe pegol) é um inibidor de TNF- α (40), aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) primeiramente em 2011, e com registro atualizado em 2017 (43,44), é indicado para:

- Tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica;
- Em combinação com metotrexato ou monoterapia (casos de intolerância ao metotrexato ou quando seu uso for inadequado) no tratamento da artrite reumatoide ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumática, incluindo o metotrexato, foi inadequada;
- Tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com metotrexato ou outros modificadores da evolução da doença reumática;
- Em combinação com metotrexato ou monoterapia (casos de intolerância ao metotrexato ou quando seu uso for inadequado) no tratamento de artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior à terapia com fármacos modificadores da evolução da doença reumática, tenha sido inadequada;
- Tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, a fármacos anti-inflamatórios não esteroides;
- Tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, porém, com sinais evidentes de inflamação detectados por proteína C-reativa elevada e/ou ressonância magnética, que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, a fármacos anti-inflamatórios não esteroides;
- e
- Para a redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional. (45)

No cenário internacional, Cimzia® (certolizumabe pegol) possui registro desde 2008 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e desde 2009 pela *European Medicines Agency* (EMA). (46,47)

3.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Cimzia® (certolizumabe pegol) para pacientes adultos com psoríase em placas é 400 mg a cada duas semanas por via subcutânea (SC). Em pacientes com peso corporal menor ou igual à 90kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas. (40)

Dados disponíveis em adultos com psoríase em placas sugerem que uma resposta clínica é geralmente atingida dentro de 16 semanas de tratamento. A terapia continuada deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes que não mostraram evidência de benefício terapêutico dentro das primeiras 16 semanas de tratamento. Alguns pacientes com uma resposta inicial parcial podem subsequentemente melhorar com tratamento continuado acima de 16 semanas. (40)

3.2 Mecanismo de ação

Cimzia® (certolizumabe pegol) é um inibidor seletivo de TNF- α humano. O TNF- α pode estimular a resposta inflamatória aumentando a produção de interleucina-I, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico. Altos níveis de TNF- α estão presentes em pacientes com psoríase em placas, o que indica um envolvimento na patologia da doença em placas. Assim, Cimzia® (certolizumabe pegol) atua ligando-se ao TNF- α inibindo seu papel como mediador chave da inflamação e progressão da doença. (40)

Destaca-se que como os anti-TNFs levam a benefícios clínicos significativos em diversas doenças imunomediadas, e que alguns pacientes com psoríase podem também apresentar essas doenças como comorbidades (doença de Crohn, uveíte e artrite psoriásica), seu efeito pode se estender ao tratamento concomitante dessas doenças. (12,48)

3.3 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para Cimzia® (certolizumabe pegol) é R\$ 491,23 por seringa preenchida contendo 200 mg, conforme o preço da compra centralizada mais recente (contrato de inexigibilidade de licitação nº 37/2021).

3.4 Posicionamento no mercado atual

Certolizumabe pegol é recomendado para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave falha ou intolerância a medicamentos padrão, tais como, metotrexato e ciclosporina, segundo o *guideline* da *American Academy of Dermatology*, publicado em 2019 e o *guideline* europeu *EuroGuiDerm Guideline* de 2021. (49,50)

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Segundo PCDT para psoríase publicado em 2021, após falha, toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe, são recomendados para pacientes adultos risanquizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe. (2)

As características principais desses medicamentos estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 1. Características dos fármacos recomendados. Abbvie Farmacêutica Ltda., 2021; Novartis Biociências SA, 2021; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2021. (51–53)

Fármaco	Mecanismo de ação	Apresentação	Contraindicação
Risanquizumabe	Anti-IL23-p19	Solução injetável 75 mg/0,83 mL	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes alérgicos ao risanquizumabe ou a qualquer um dos componentes da formulação• Pacientes com infecções clinicamente ativas importantes (por ex: tuberculose ativa).
Secuquinumabe	Anti-IL17A	Solução injetável - 150 mg/mL	<ul style="list-style-type: none">• Reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes
Ustequinumabe	Anti-IL12/23-p40	Solução injetável – 45 mg/0,5 mL	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes

IL: interleucina

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e não responderam ao tratamento com adalimumabe.
I - Intervenção	Cimzia® (certolizumabe pegol).
C - Comparação	Secuquinumabe, ustequinumabe e risankizumabe.
O - Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: Cimzia® (certolizumabe pegol) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e não responderam ao tratamento com adalimumabe quando comparado a secuquinumabe, ustequinumabe e risankizumabe?

5.1.1 Intervenção

Cimzia® (certolizumabe pegol).

5.1.2 População

Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e não responderam ao tratamento com adalimumabe.

5.1.3 Comparação

Secuquinumabe, ustequinumabe e risankizumabe.

Segundo o PCDT de psoríase, publicado em 2021, pacientes com psoríase em placa moderada a grave que falharam, apresentaram toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe devem seguir para terapia com secuquinumabe, ustequinumabe e risanquizumabe. (2) Por esse motivo, tais fármacos são considerados os comparadores adequados ao certolizumabe pegol.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram Cimzia® (certolizumabe pegol) no tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Psoriasis")	("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "Certolizumab Pegol")
LILACS	(Psoriasis OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR Psoríases OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR Psoríase)	("Certolizumab Pegol" OR Cimzia)
CRD	(psoriasis)	(Certolizumab pegol) OR (Cimzia)
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees #2 Psoríases OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" #3 #1 OR #2	#4 MeSH descriptor: [Certolizumab pegol] explode all trees #5 CDP870 OR "CDP 870" OR Cimzia #6 #4 OR #5
EMBASE	('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra')	('certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pha 738144' OR 'pha738144')

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Psoriasis") AND ("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "Certolizumab Pegol")

Resultados: 221 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Psoriasis OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR Psoríases OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR Psoríase) AND ("Certolizumab Pegol" OR Cimzia)

Resultados: 2 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(psoriasis) AND (Certolizumab pegol OR Cimzia)

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees

#2 Psoríases OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Certolizumab pegol] explode all trees

#5 CDP870 OR "CDP 870" OR Cimzia

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 ('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra') AND ('certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pha 738144' OR 'pha738144')

Resultados: 2.048 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem com meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e que falharam ao adalimumabe em uso de Cimzia® (certolizumabe pegol);
- Em comparação direta ou indireta com secuquimumabe, ustequimumabe ou risanquizumabe.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (54), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para a avaliação das revisões sistemáticas foi utilizado o *A Measurement Tool to Assess Reviews* (AMSTAR). (55)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

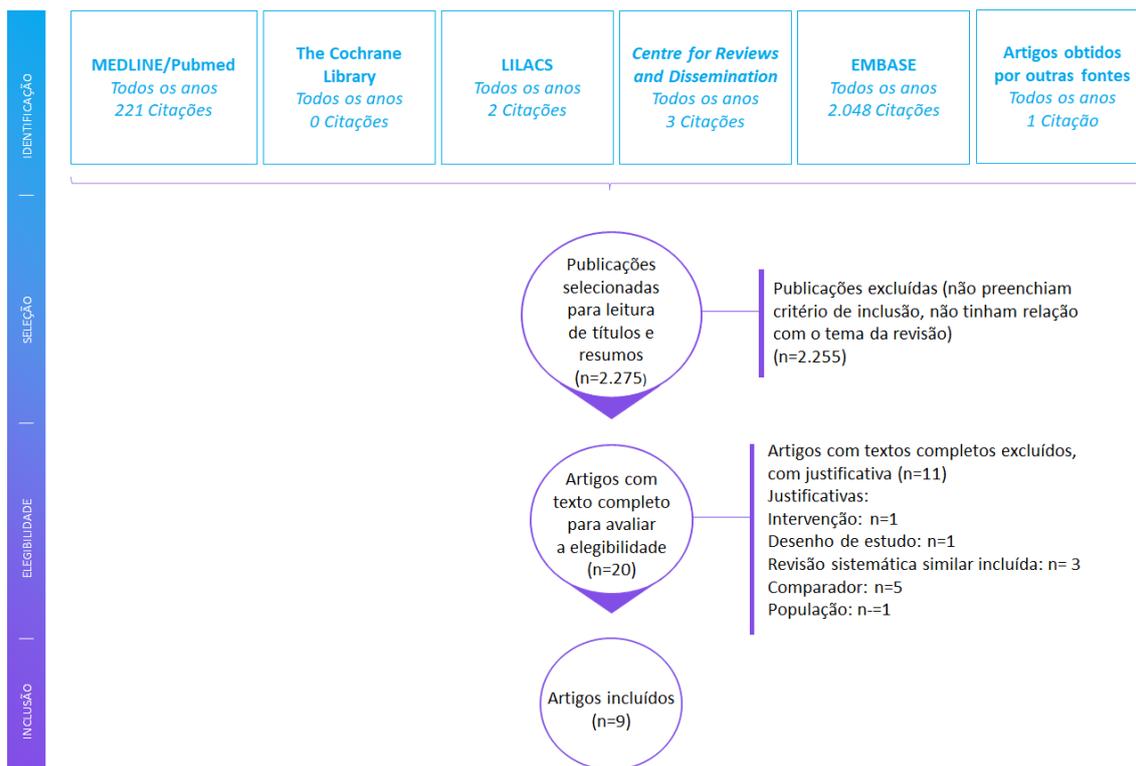
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (54), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 2.275 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 20 citações para leitura na íntegra. Dessas, nove citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 5).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 22 e Tabela 23.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 5. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Sawyer <i>et al.</i>	<i>PLOS ONE</i>	2019	(56)
2. Mahil <i>et al.</i>	<i>British Journal of Dermatology</i>	2020	(57)
3. Sbidian <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2020	(58)
4. Warren <i>et al.</i>	<i>Dermatology and Therapy</i>	2020	(59)
5. Armstrong <i>et al.</i>	<i>Dermatology and Therapy</i>	2021	(60)
6. Fahrbach <i>et al.</i>	<i>Dermatology and Therapy</i>	2021	(61)
7. Nartowicz <i>et al.</i>	<i>Advances in Dermatology and Allergology</i>	2021	(62)
8. Shear <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2021	(63)
9. Xu <i>et al.</i>	<i>JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft</i>	2021	(64)

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Revisões sistemáticas e meta-análises

Sawyer, 2019

Sawyer *et al.*, 2019 (56), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana com o objetivo de comparar a eficácia em curto prazo de medicamentos biológicos e não biológicos disponíveis para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

Foi conduzida uma busca sistemática nas bases de dados MEDLINE, MEDLINE In-Process, Embase e *Cochrane Library*, considerando os períodos de publicação entre janeiro de 2000 e novembro de 2018. Tal meta-análise incluiu apenas ECRs conduzidos em adultos com psoríase em placas moderada a grave e com as seguintes intervenções de interesse nas doses registradas: brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildrakizumabe, guselcumabe, risanquizumabe, ustequinumabe, infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol, adalimumabe, éster de ácido fumárico e dimetil fumarato.

Os desfechos de interesse avaliados na meta-análise foram a proporção de pacientes atingindo PASI 50, 75, 90 e 100 no final do período de indução do tratamento (entre semanas 10 e 16).

Foram incluídos 77 ECRs foram incluídos na meta-análise (com um total de 34.816 pacientes), dos quais quatro avaliaram certolizumabe pegol: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66), NCT00245765 (67). O risco de viés nos estudos incluídos foi avaliado como baixo.

Para fins desta revisão, apenas os resultados de interesse, ou seja, as comparações entre certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg com risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe foram considerados, de acordo com a pergunta PICO estabelecida.

Certolizumabe pegol nas doses de 200 mg e 400 mg apresentou resultados estatisticamente similares ustequinumabe para todos os desfechos avaliados (Tabela 6). Entretanto, frente aos outros anti-IL, certolizumabe pegol não mostrou superioridade estatística.

Tabela 6. RR para comparação pareada (ajustada por placebo) para os desfechos PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100. Sawyer, 2019. (56)

Comparações com certolizumabe pegol 200 mg	PASI 50 – RR (ICr 95%)	PASI 75 - RR (ICr 95%)	PASI 90 - RR (ICr 95%)	PASI 100 - RR (ICr 95%)
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,16 (1,06 a 1,36)	1,36 (1,16 a 1,74)	1,82 (1,41 a 2,59)	2,89 (1,98 a 4,66)
Secuquinumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,13 (1,05 a 1,29)	1,28 (1,12 a 1,57)	1,59 (1,29 a 2,14)	2,24 (1,62 a 3,38)
Ustequinumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,03 (0,98 a 1,12)	1,07 (0,97 a 1,22)	1,12 (0,94 a 1,39)	1,21 (0,9 a 1,68)
Comparações com certolizumabe pegol 400 mg				
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,12 (1,04 a 1,28)	1,27 (1,12 a 1,56)	1,61 (1,3 a 2,19)	2,37 (1,7 a 3,63)
Secuquinumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,09 (1,03 a 1,21)	1,19 (1,08 a 1,42)	1,41 (1,18 a 1,82)	1,83 (1,38 a 2,65)
Ustequinumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,00 (0,95 a 1,06)	1,00 (0,91 a 1,11)	1,00 (0,84 a 1,2)	1,00 (0,75 a 1,35)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade; RR: razão de risco. Valores em negrito sinalizam diferenças estatisticamente significativas; RR>1 favorece a intervenção.

Para alcançar PASI 100, o NNT de certolizumabe pegol 400 mg foi menor que ustequinumabe (Tabela 7).

Tabela 7. Número necessário tratar (NNT) estimado comparado ao placebo para PASI 100. Sawyer, 2019. (56)

Tratamento	PASI 100 - NNT (ICr 95%)
Risanquizumabe	2,55 (1,69 a 4,62)
Secuquinumabe	3,30 (2,02 a 6,53)
Certolizumabe pegol 400 mg	6,11 (3,11 a 14,93)
Ustequinumabe	6,14 (3,17 a 14,57)
Certolizumabe pegol 200 mg	7,47 (3,61 a 19,40)

*Dose ajustada pelo peso do paciente (45 mg ≤100 kg ou 90 mg > 100 kg). ICr: intervalo de credibilidade; NNT: número necessário tratar.

Mahil, 2020

Mahil *et al.*, 2020 (57), atualizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede previamente publicada por Jabbar-Lopez *et al.*, 2017 (68), com o objetivo de comparar a eficácia e tolerabilidade entre os tratamentos biológicos para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

Para tal, conduziu-se uma busca sistemática nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, PUBMED e *Cochrane Library*, considerando o período de publicação até 07 de setembro de 2018. Foram incluídos apenas ECRs conduzidos em adultos com psoríase em placas moderada a grave, com as seguintes intervenções de interesse: brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildrakizumabe, guselcumabe, risanquizumabe, ustequinumabe, infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol e adalimumabe.

Os desfechos primários de interesse avaliados na meta-análise foram a proporção de pacientes atingindo PASI 90 (se reportado, e se não reportado o PGA 0/1 correspondente) e tolerabilidade (calculada pela descontinuação do tratamento por EAs), e os desfechos secundários foram a mudança média no DLQI e PASI 75, todos analisados entre as semanas 10 e 16 de tratamento.

Foram incluídos um total de 62 ECRs (totalizando 31.899 pacientes). Dos 62 estudos analisados, quatro estudos reportados em três artigos avaliaram certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66) e NCT00245765 (67). Para fins desta revisão, apenas os resultados referentes às comparações de interesse, ou seja, certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg com risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe, serão descritos. De uma forma geral, os estudos incluídos forma classificados como apresentando risco de viés baixo.

Não foram reportadas diferenças significativas entre certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg) e ustequinumabe (Tabela 8). Entretanto, para a comparação com os demais anti-IL, certolizumabe pegol não se mostrou superior. Os desfechos DLQI e descontinuação do tratamento por EAs não apresentaram diferenças significativas entre certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg) e os demais comparadores.

Apesar de mencionar a avaliação de PASI 75, os resultados da comparação não são apresentados. Entretanto, os autores declararam que os resultados para esse desfecho foram similares aos resultados de PASI 90.

Tabela 8. Resumo dos resultados da meta-análise em rede para todos os desfechos entre 10 e 16 semanas. Mahil, 2020. (57)

Comparação	OR (ICr 95%)
PASI 90 OU PGA 0/1	
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	2,02 (1,41 a 2,88)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ustequinumabe	0,81 (0,59 a 1,11)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> secuquinumabe	0,58 (0,42 a 0,81)
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,66 (1,18 a 2,34)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe	0,98 (0,72 a 1,33)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> secuquinumabe	0,71 (0,52 a 0,97)
Varição média de DLQI	
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	-
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> secuquinumabe	2,14 (-0,37 a 4,64)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ustequinumabe	0,96 (-1,48 a 3,38)

Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	-
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> secuquinumabe	2,38 (-0,04 a 4,80)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe	1,20 (-1,15 a 3,54)

Suspensão do tratamento por EA	
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	0,34 (0,06 a 1,83)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ustequinumabe	1,14 (0,34 a 3,75)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> secuquinumabe	0,96 (0,26 a 3,56)
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	0,34 (0,06 a 1,83)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe	1,23 (0,38 a 4,00)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> secuquinumabe	1,04 (0,29 a 3,80)

ICr: intervalo de credibilidade; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; PGA 0/1: *Physician's Global Assessment* "nulo" ou "quase nulo". OR>1 para o desfecho PASI 90 OU PGA 0/1 favorece a intervenção; OR>1 para a variação da média de DLQI favorece o comparador; OR>1 para o desfecho retirada do tratamento em decorrência de eventos adversos favorece o comparador.

Os tratamentos foram ordenados de acordo com a sua eficácia por desfecho com base nas estimativas de *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA). Segundo esse tipo de estimativa, um valor de 100 indica que o tratamento é aquele com maior probabilidade de ser o melhor dentre os disponíveis e um valor de 0 indica que é o pior. Assim, observou-se uma probabilidade de certolizumabe pegol (nas duas doses) ser mais eficaz que ustequinumabe para os desfechos de PASI 90 ou PGA 0/1, possui o terceiro melhor perfil de tolerabilidade entre os comparadores, atrás apenas de risanquizumabe e ustequinumabe (Tabela 9).

Tabela 9. Valores estimados de SUCRA para os desfechos PASI 90 ou PGA 0/1, mudança média no DLQI e tolerabilidade entre as semanas 10 a 16, considerando todas as doses de certolizumabe pegol. Mahil, 2020. (57)

Tratamento	PASI 90/PGA 0/1	Varição média no DLQI	Tolerabilidade
	SUCRA	SUCRA	SUCRA
Adalimumabe	42,6	50,1	63,6
Brodalumabe	60,7	17,9	49,7
Certolizumabe pegol	37,2	44,4	63,8

Etanercepte	10,8	26	25,8
Guselcumabe	80,3	83,3	79,9
Infliximabe	83,5	77,7	2
Ixequizumabe	91,1	78,1	10,4
Metotrexato	16,1	15	35,9
Placebo	0	0	35,6
Risanquizumabe	90,1	-	94,1
Secuquinumabe	68,2	76,4	62,8
Tildrakizumabe	39,8	86,1	58,6
Ustequinumabe	36,1	57,8	67,8

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; PGA 0/1: *Physician's Global Assessment "nulo" ou "quase nulo"*; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

Com base nesses achados, conclui-se que o uso de certolizumabe pegol nas doses de 200 mg e 400 mg levou não diferiu significativamente de ustequinumabe para os desfechos PASI 90 ou PGA 0/1. Para os desfechos DLQI e tolerabilidade não foram encontradas diferenças significativas entre as doses de certolizumabe e os demais comparadores.

Sbidian, 2020

Sbidian *et al.*, 2020 (58), desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise para comparar a eficácia e segurança de agentes sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), anti-TNF-alfa (etanercepte, adalimumabe, infliximabe e certolizumabe), pequenas moléculas (apremilaste, tofacitinibe), anti-IL-12/23 (ustequinumabe), anti-IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe) e anti-IL-23 (guselcumabe, tildrakizumabe) no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave.

Conduziu-se uma busca sistemática nas bases de dados EMBASE Ovid, MEDLINE Ovid, LILACS, *Cochrane Library*, *Cochrane Skin Specialised Register*, considerando o período de publicação até 31 de janeiro de 2019. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas de publicações selecionadas, atas de conferências, artigos não publicados, e websites de registro de estudos clínicos.

Foram elegíveis ECR desenvolvidos em pacientes adultos (≥ 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave em necessidade de tratamento sistêmico, ou artrite psoriásica (que apresentaram diagnóstico clínico de psoríase em placas moderada a grave), que avaliaram agentes sistêmicos e biológicos em comparação com placebo ou outro tratamento ativo.

Os desfechos primários foram: proporção de pacientes que alcançaram pelo menos PASI 90 na fase de indução⁶, e a proporção de pacientes com EAs graves na fase de indução. Desfechos secundários incluíram: proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 na fase de indução, proporção de pacientes que alcançaram PGA de 0 ou 1 na fase de indução, QV medida pelo DLQI, *Psoriasis Disability Index* (PDI) ou *Psoriasis Symptom Inventory* (PSI) na fase de indução, proporção de pacientes com EAs na fase de indução, proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 e PASI 90 em 52 semanas. Para fins dessa revisão sistemática serão descritos apenas os desfechos com resultados para as comparações de interesse, ou seja, entre certolizumabe pegol e risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe, de acordo com a pergunta PICO estabelecida.

Foram incluídos 140 estudos (reportados em 291 referências), sendo que quatro deles avaliaram certolizumabe pegol: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66) e NCT00245765 (67). Dos 140 estudos incluídos na revisão sistemática, 41 foram julgados como apresentando baixo risco de viés (dentre os quais estavam os estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65) e NCT00245765 (67)), 42 como risco incerto e 57 como alto risco de viés (dentre os quais estava o estudo CIMPACT (66)). Dos estudos incluídos na revisão sistemática, 113 foram utilizados na meta-análise em rede.

O certolizumabe pegol não diferiu significativamente de seus comparadores para os desfechos PASI75 e PGA 0/1 (Tabela 10). Entretanto, não foi capaz de demonstrar superioridade estatística frente aos comparadores, todos anti-IL, para o desfecho PASI 90 e frente a risanquizumabe para QV.

Não foram reportadas diferenças significativas para o risco de EAs graves entre certolizumabe pegol e seus comparadores. Entretanto, todos os resultados favoreceram numericamente certolizumabe pegol. Para o risco de EAs, não foram reportadas diferenças significativas entre certolizumabe pegol e seus comparadores, exceto para a comparação com risanquizumabe que indicou um risco numericamente menor de EAs frente a certolizumabe (Tabela 10).

Não foram identificadas evidências de heterogeneidade entre os estudos.

⁶ A fase de indução contemplou o período entre as semanas 8 e 24 após a randomização.

Tabela 10. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede entre 8 e 24 semanas. Sbidian, 2020. (58)

	RR (IC 95%)					
	PASI 90 ¹	PASI 75 ¹	PGA 0/1 ¹	QV ²	EA graves ²	EAs ²
Risanquizumabe versus certolizumabe pegol	2,28 (1,65 a 3,16)	1,34 (0,91 a 1,98)	1,42 (0,86 a 2,35)	-0,85 (-1,46 a -0,24)	0,81 (0,30 a 2,18)	0,98 (0,84 a 1,155)
Secuquinumabe versus certolizumabe pegol	1,98 (1,46 a 2,68)	1,39 (0,95 a 2,02)	1,46 (0,90 a 2,37)	-	1,52 (0,58 a 3,98)	1,10 (0,97 a 1,26)
Ustequinumabe versus certolizumabe pegol	1,42 (1,05 a 1,92)	1,17 (0,82 a 1,68)	1,07 (0,67 a 1,70)	-0,45 (-0,97 a 0,08)	1,21 (0,48 a 3,09)	1,06 (0,93 a 1,20)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; PGA: *Physician's Global Assessment*; IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco; QV: qualidade de vida. Resultados significativos estão destacados em negrito; ¹Resultados maiores que 1 indicam maior chance de alcançar resposta com a intervenção; ²Valores maiores que 1 favorecem o comparador.

Os tratamentos foram ordenados de acordo com a sua eficácia por desfecho com base nas estimativas de SUCRA. Segundo este tipo de estimativa, um valor de 100 indica que o tratamento é considerado o melhor dentre os disponíveis e um valor de 0 indica que é o pior. Assim, considerando os comparadores de interesse, observou-se uma probabilidade de certolizumabe pegol ser mais seguro em termos de EA grave foi maior que frente a secuquinumabe, e em termos de EA foi maior que ustequinumabe e secuquinumabe (Tabela 11).

Tabela 11. Valores estimados de SUCRA para os desfechos avaliados. Sbidian, 2020. (58)

Tratamento	PASI 90	EA grave	PASI 75	EA	PGA 0/1	QV
Acitretina	8,1	31,2	16,6	73,5	7	-
Adalimumabe	58,1	42,6	50,5	72,6	51,1	44,6
Apremilaste	21,9	54,5	14,2	17	17,9	15,7
Bimequizumabe	83,5	84,3	80,3	4,2	76,9	19,5

Brodalumabe	68,7	28,4	78,2	43,4	84,7	-
Certolizumabe pegol	42,5	38,4	51,6	74,5	58,8	39,4
Ciclosporina	33,4	62,4	41,8	20,4	30,5	-
Etanercepte	33	52,6	38,3	49,1	38,9	50,1
Éster de ácido fumárico	9,8	43,5	6,3	14,1	9,6	6,2
Guselcumabe	81	43,2	70	83,1	67,4	63,3
Infliximabe	88,5	33,9	77,2	48,8	79	73,1
Ixequizumabe	88,3	33	86,4	28,5	87,5	91,5
Metotrexato	32,9	87,6	26,1	57,6	32	41,8
Placebo	1,1	40,4	0	81,5	1,6	3,3
Risanquizumabe	87,5	79,9	80,5	79,6	80,5	97,3
Secuquinumabe	75,4	30,4	83,6	42,5	87,2	-
Tildrakizumabe	55,8	54,6	63,2	97,5	52,9	76
Tofacitinibe	23,4	41,2	26,5	33	23,4	51,1
ITK2	51,5	61,6	45	19,6	51,3	-
Ustequinumabe	55,6	52,7	63,7	59,5	61,9	77,3

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; PGA 0/1: *Physician Global Assessment* "nulo" ou "quase nulo"; QV: qualidade de vida; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

Warren, 2020

Warren *et al.*, 2020 (59), desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana e frequentista com o objetivo de comparar de forma indireta as taxas de resposta rápida de medicamentos biológicos utilizados para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Conduziu-se uma busca sistemática na base de dados OvidSP, considerando o período de publicação até 12 de dezembro de 2018. Foram incluídos apenas ECRs conduzidos em adultos com psoríase em placas moderada a grave, tratados com brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildrakizumabe, guselcumabe, risanquizumabe, infliximabe, etanercepte,

certolizumabe pegol, adalimumabe e ustequinumabe. Os desfechos avaliados foram: PASI 75, PASI 90 e PASI 100 nas semanas 2, 4, 8 e 12, e DLQI (0,1)⁷ em 12 semanas.

Foram incluídas 32 publicações, das quais estavam inclusos três ECRs com certolizumabe pegol (CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66)). Para fins desta revisão, apenas os resultados referentes às comparações de interesse, ou seja, certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg com risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe, serão descritos. Essa revisão sistemática com meta-análise apresenta os dados agrupados das doses de certolizumabe pegol.

Assim, observou-se que o efeito relativo ao placebo do tratamento com certolizumabe pegol para PASI 75 foi superior à ustequinumabe, e secuquinumabe na semana 2, e similar à ustequinumabe na semana 4. Com relação ao desfecho PASI 90, o efeito relativo ao placebo do tratamento com certolizumabe pegol mostrou-se similar a ustequinumabe e secuquinumabe na semana 2 e a ustequinumabe na semana 4. Não foram obtidos dados de certolizumabe pegol para PASI 100 (Tabela 12).

Tabela 12. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede Bayesiana para PASI 75 e PASI 90 nas semanas dois, quatro oito e 12. Warren, 2020. (59)

Semana	Tratamento	PASI 75	PASI 90
		Efeito relativo do tratamento ao placebo – média posterior (ICr 95%)	Efeito relativo do tratamento ao placebo – média posterior (ICr 95%)
2	Risanquizumabe	-	-
	Certolizumabe pegol	0,03 (0,007 a 0,061)	0 (- 0,002 a 0,009)
	Ustequinumabe	0,02 (0,003 a 0,029)	0 (- 0,001 a 0,001)
	Secuquinumabe	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)
4	Risanquizumabe	0,24 (0,199 a 0,280)	0,06 (0,041 a 0,079)
	Secuquinumabe	0,37 (0,337 a 0,402)	0,13 (0,113 a 0,149)
	Certolizumabe pegol	0,13 (0,090 a 0,168)	0,03 (0,007 a 0,046)

⁷ Os escores 0 ou 1 indicam nenhum efeito ou nenhum impacto na vida do paciente.

	Ustequinumabe	0,13 (0,100 a 0,149)	0,03 (0,016 a 0,040)
8	Risanquizumabe	0,67 (0,618 a 0,712)	0,43 (0,387 a 0,479)
	Secuquinumabe	0,69 (0,655 a 0,719)	0,44 (0,406 a 0,467)
	Ustequinumabe	0,50 (0,463 a 0,527)	0,25 (0,216 a 0,274)
	Certolizumabe pegol	0,45 (0,386 a 0,504)	0,16 (0,125 a 0,203)
12	Risanquizumabe	0,80 (0,752 a 0,839)	0,62 (0,577 a 0,665)
	Secuquinumabe	0,76 (0,740 a 0,789)	0,59 (0,558 a 0,615)
	Ustequinumabe	0,63 (0,604 a 0,658)	0,42 (0,395 a 0,453)
	Certolizumabe pegol	0,61 (0,548 a 0,665)	0,34 (0,293 a 0,396)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade.

Na análise de DLQI (0,1), os efeitos dos tratamentos em relação ao placebo estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede Bayesiana para DLQI (0,1) na semana 12. Warren, 2020. (59)

Tratamento	Efeito do tratamento relativo ao placebo – média posterior (ICr 95%)
Risanquizumabe	-
Secuquinumabe	0,53 (0,497 a 0,567)
Ustequinumabe	0,45 (0,423 a 0,474)
Certolizumabe pegol	0,41 (0,324 a 0,497)

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; ICr: intervalo de credibilidade.

Na meta-análise frequentista do desfecho PASI 90 em 12 semanas, o efeito relativo ao placebo de certolizumabe pegol foi de 0,34 (intervalo de credibilidade [ICr] 95%: 0,284 a 0,391) (Tabela 14).

Tabela 14. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em frequentista para PASI 90 na semana 12. Warren, 2020. (59)

Tratamento	Efeito do tratamento relativo ao placebo – média posterior (ICr 95%)
Risanquizumabe	0,62 (0,577 a 0,665)
Secuquinumabe	0,59 (0,557 a 0,614)
Ustequinumabe	0,42 (0,395 a 0,453)
Certolizumabe pegol	0,34 (0,284 a 0,391)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade.

Armstrong, 2021

Armstrong *et al.*, 2021 (60), fizeram uma atualização de uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana previamente publicada (69), com o objetivo de comparar a eficácia em curto e longo prazo de medicamentos biológicos e orais no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e Cochrane *Register of Controlled Trials* até 01 de julho de 2020. Foram elegíveis artigos que reportassem ECRs, em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e avaliando medicamentos registrados pelo FDA e EMA⁸. Ainda, tais medicamentos deveriam ser administrados nas doses recomendadas para a doença, e os estudos deveriam reportar pelo menos um dos desfechos de eficácia de interesse (PASI 75, PASI 90 e PASI 100) no período de resposta primária (fase de indução - entre 10 e 16 semanas a partir do *baseline*) ou no fim do período de manutenção de resposta ao tratamento (entre 48 e 52 semanas a partir do *baseline*).

Os desfechos de interesse avaliados na meta-análise foram a proporção de pacientes atingindo PASI 75, 90 e 100 no fim do período de avaliação em curto prazo (entre semanas 10 e 16) e no fim do período de manutenção (entre semanas 48 e 52). Ainda, o número necessário para tratar (NNT) relativo ao placebo para cada medicamento foi calculado ao fim do período de curto prazo.

⁸ Inibidores de IL-17 (brodalumabe, secuquinumabe e ixequizumabe), inibidores de IL-23 (tildrakizumabe, guselcumabe e risanzumabe), inibidor de IL-12/23 (ustequinumabe), terapias anti-TNF (infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol e adalimumabe), apremilaste, éster do ácido fumárico dimetil fumarato e placebo

Foram incluídos 71 ECRs, e 11 desses estudos foram incluídos na análise em longo prazo. Nenhum estudo com certolizumabe pegol 400 mg ou certolizumabe pegol 200 mg foi incluído na meta-análise em longo prazo, motivo pelo qual ela não será detalhada nessa revisão. Dos estudos incluídos, cinco avaliaram certolizumabe pegol: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66), NCT00245765 (67) e NCT03051217 (67). Para fins desta revisão, apenas os resultados de interesse, ou seja, os que compararam certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg com risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe foram considerados, de acordo com a pergunta PICO estabelecida.

Em curto prazo, certolizumabe pegol em ambas as doses não diferiu significativamente de ustequinumabe (em todos os esquemas posológicos avaliados) para todos os desfechos de eficácia (Tabela 15). Entretanto, não foi capaz de demonstrar superioridade estatística frente aos anti-interleucina secuquinumabe e risanquizumabe em todos os desfechos.

Tabela 15. OR dos resultados da meta-análise em rede para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no curto prazo (semanas 10 a 16). Armstrong, 2021. (60)

Comparações com certolizumabe pegol 200 mg	PASI 75 - OR (ICr 95%)	PASI 90 - OR (ICr 95%)	PASI 100 - OR (ICr 95%)
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	4,08 (2,79 a 5,96)	3,61 (2,54 a 5,15)	3,84 (2,63 a 5,64)
Secuquinumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	2,73 (1,91 a 3,87)	2,54 (1,81 a 3,56)	2,71 (1,88 a 3,96)
Ustequinumabe 45 mg <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,10 (0,76 a 1,59)	1,10 (0,76 a 1,58)	1,11 (0,74 a 1,68)
Ustequinumabe* <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,16 (0,81 a 1,63)	1,15 (0,82 a 1,62)	1,17 (0,80 a 1,73)
Ustequinumabe 90 mg <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,27 (0,84 a 1,90)	1,26 (0,85 a 1,86)	1,29 (0,83 a 2,00)
Comparações com certolizumabe pegol 400 mg			
Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	2,99 (2,06 a 4,31)	2,68 (1,91 a 3,74)	2,75 (1,93 a 3,91)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe 45 mg	1,24 (0,87 a 1,79)	1,22 (0,87 a 1,74)	1,25 (0,86 a 1,84)
Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe*	1,18 (0,85 a 1,66)	1,17 (0,85 a 1,62)	1,19 (0,84 a 1,69)

Certolizumabe pegol 400 mg versus ustequinumabe 90 mg	1,07 (0,73 a 1,61)	1,07 (0,74 a 1,57)	1,08 (0,72 a 1,64)
Secuquinumabe versus certolizumabe pegol 400 mg	2,00 (1,41 a 2,80)	1,88 (1,37 a 2,58)	1,95 (1,38 a 2,74)

*Dose ajustada pelo peso do paciente (45 mg ≤100 kg ou 90 mg > 100 kg), PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; OR: *odds ratio*; ICr: intervalo de credibilidade, Valores em negrito sinalizam diferenças estatisticamente significativas,

Ainda, o NNT de certolizumabe pegol 400 mg foi menor que ustequinumabe (todas as doses analisadas), para todos os desfechos de PASI (Tabela 16).

Tabela 16, NNT estimado relativo ao placebo para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na análise entre as semanas 10 a 16. Armstrong, 2021. (60)

	PASI 75 (ICr 95%)	PASI 90 (ICr 95%)	PASI 100 (ICr 95%)
Risanquizumabe	1,19 (1,16 a 1,22)	1,40 (1,32 a 1,49)	2,45 (2,18 a 2,78)
Secuquinumabe	1,25 (1,22 a 1,29)	1,57 (1,48 a 1,67)	3,05 (2,73 a 3,44)
Certolizumabe pegol 400 mg	1,45 (1,35 a 1,58)	2,06 (1,81 a 2,39)	5,00 (3,98 a 6,39)
Ustequinumabe 90 mg	1,48 (1,38 a 1,61)	2,14 (1,89 a 2,48)	5,31 (4,28 a 6,81)
Ustequinumabe*	1,52 (1,44 a 1,62)	2,25 (2,03 a 2,49)	5,77 (4,87 a 6,86)
Ustequinumabe 45 mg	1,54 (1,44 a 1,67)	2,30 (2,05 a 2,62)	6,01 (4,96 a 7,45)
Certolizumabe pegol 200 mg	1,59 (1,45 a 1,78)	2,43 (2,07 a 2,93)	6,58 (5,03 a 8,85)

*Dose ajustada pelo peso do paciente (45 mg ≤100 kg ou 90 mg > 100 kg); ICr: intervalo de credibilidade; NNT: número necessário tratar,

Os tratamentos foram ordenados de acordo com a sua eficácia por desfecho com base nas estimativas de SUCRA. Assim, observou-se uma probabilidade de certolizumabe pegol 400 mg ser mais eficaz que os comparadores ustequinumabe (todas as doses analisadas) (Tabela 17).

Tabela 17. Valores estimados de SUCRA para os desfechos PASI entre as semanas 10 a 16. Armstrong, 2021. (60)

Tratamento	SUCRA
------------	-------

Ixequizumabe 160 mg semana 0, 80 mg a cada 2 semanas	0,951
Risanquizumabe 150 mg semanas 0 e 4, depois a cada 12 semanas	0,940
Brodalumabe 210 mg semanas 0, 1 e 2, depois a cada 2 semanas	0,930
Guselcumabe 100 mg semanas 0 e 4, depois a cada 8 semanas	0,795
Secuquinumabe 300 mg semanas 0, 1, 2, 3 e 4, depois a cada 4 semanas	0,794
Infliximabe 5 mg/Kg semanas 0, 2 e 6, depois a cada 8 semanas	0,702
Certolizumabe pegol 400 mg cada 2 semanas	0,607
Ustequinumabe 90 mg semanas 0 e 4, depois a cada 12 semanas	0,568
Ustequinumabe (peso)* 45 mg ≤100 kg, 90 mg > 100 kg, semanas 0 e 4, depois a cada 12 semanas	0,505
Ustequinumabe 45 mg semanas 0 e 4, depois a cada 12 semanas	0,460
Adalimumabe 80 mg semana 0, depois a cada 2 semanas	0,410
Certolizumabe pegol 400 mg semanas 0, 2 e 4, depois 200 mg a cada 2 semanas	0,389
Tildrakizumabe 200 mg semanas 0 e 4, depois a cada 12 semanas	0,327
Tildrakizumabe 100 mg semanas 0 e 4, depois a cada 12 semanas	0,268
Etanercepte 25 mg 2x semana ou 50 mg 1x semana	0,171
Apremilaste 30 mg 2x dia após titulação inicial	0,090
Dimetil fumarato	0,092
Placebo	0,000

*Dose ajustada pelo peso do paciente. SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

Com base nesses achados, conclui-se que o uso de certolizumabe pegol em doses de 200 mg e 400 mg no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave não diferiu significativamente de ustequinumabe quando os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 foram avaliados em período de 10 a 16 semanas.

Fahrbach, 2021

Fahrbach *et al.*, 2021 (61), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar a eficácia clínica em curto prazo (10 a 16 semanas) de terapias biológicas utilizadas no tratamento de psoríase moderada a grave.

Buscas foram conduzidas nas bases MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, e PsycINFO até março de 2019. Foram incluídos ECR, publicados em inglês, que avaliaram a eficácia em curto prazo (10 a 16 semanas) de biológicos em doses aprovadas pela EMA, incluindo pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Terapias sistêmicas não biológicas foram incluídas na meta-análise para aumentar a força da evidência. Estudos incluindo biossimilares foram excluídos.

O modelo de meta-análise em rede Bayesiana multinomial de probabilidade (*probit link*) foi conduzido baseado no número de pacientes que alcançou PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no período avaliado. Tal abordagem permitiu o ajuste simultâneo por riscos no *baseline*, e utilizou a natureza condicional dos desfechos PASI. Ainda o modelo flexibiliza a limitação de que todos os tratamentos devem estar na mesma classificação em todos os níveis de PASI.

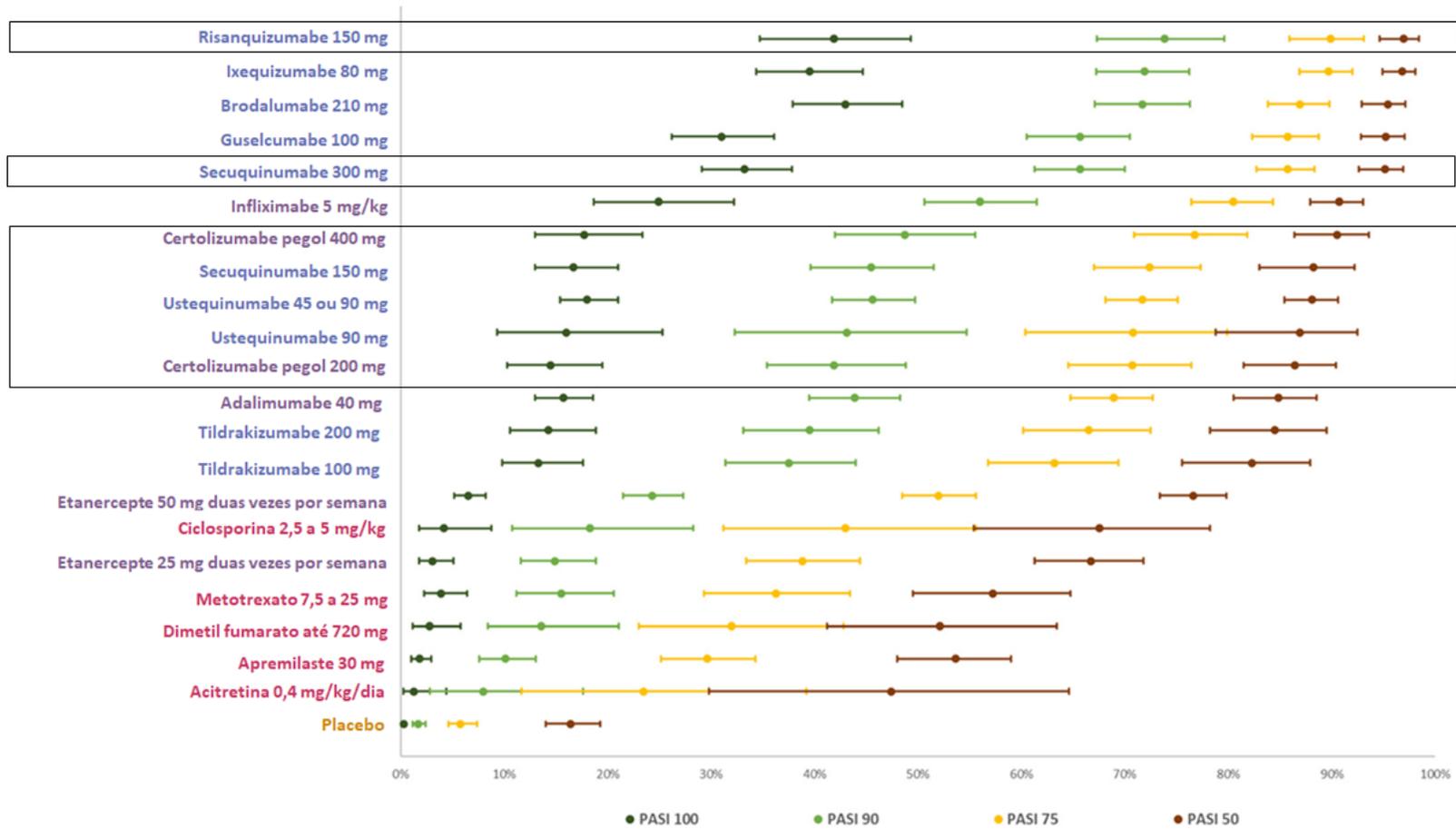
Ainda, as análises foram conduzidas no caso base, e nos subgrupos de ECRs em que as populações ou subpopulações de acordo com a exposição prévia ao tratamento com biológicos, sendo divididos em 100% dos pacientes *naïves*, ou $\geq 90\%$ da amostra comporta por pacientes *naïves*.

Assim, foram incluídos na meta-análise em rede, 72 ECRs, publicados em 73 artigos. Dentre eles, quatro avaliaram certolizumabe pegol: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66), NCT00245765 (67). A maioria dos estudos (63) apresentou risco de viés baixo, enquanto sete apresentaram risco de viés incerto e três alto. O principal motivo para aumento do risco de viés foi a ausência de dados, uma vez que muitas análises não foram feitas pela população em intenção de tratamento.

Para fins desta revisão, apenas os resultados de interesse, ou seja, as comparações entre certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg com risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe foram considerados, de acordo com a pergunta PICO estabelecida.

No caso base, ao final do período de indução, todos os tratamentos apresentaram probabilidade de alcançar os desfechos PASI maior que o placebo. Destaca-se que dentre os anti-TNF,

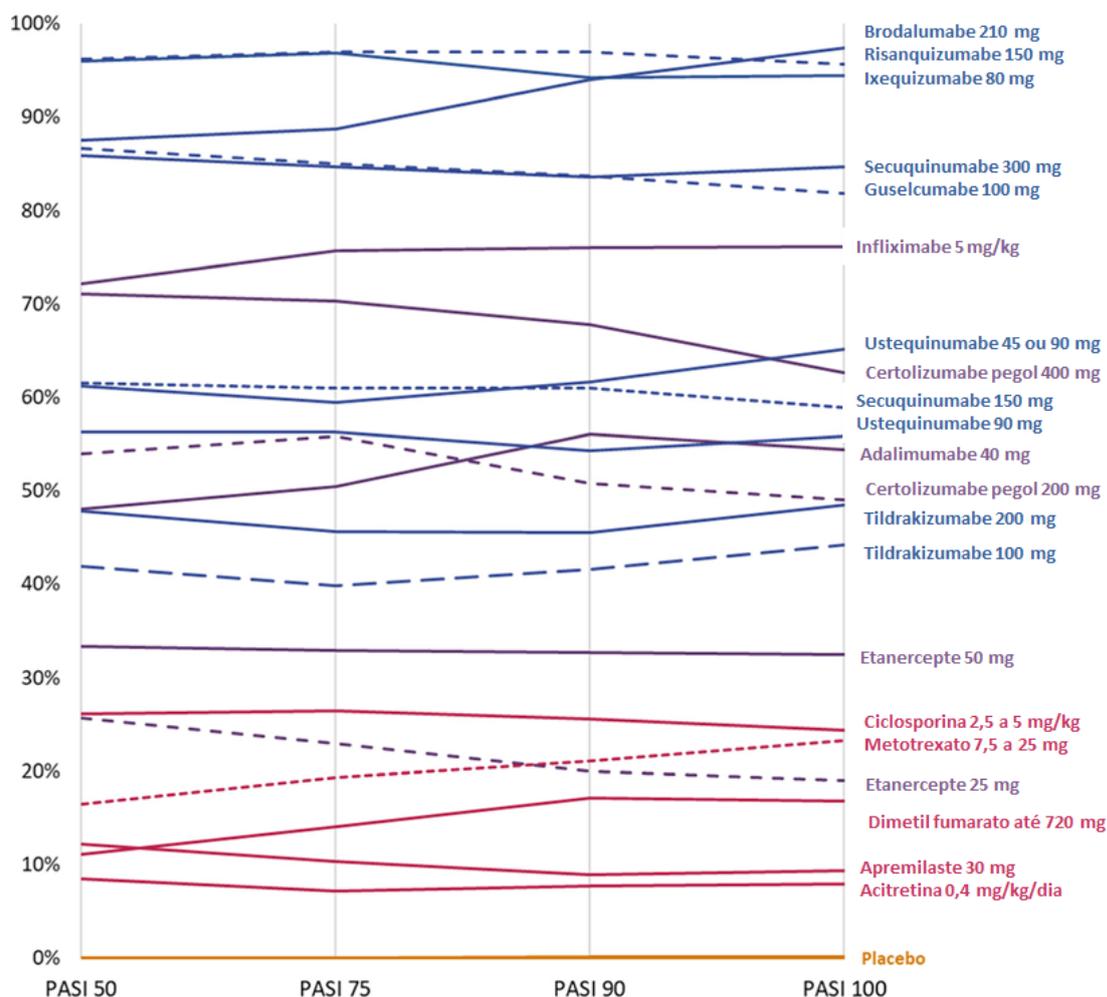
certolizumabe pegol 400 mg foi um dos fármacos desta classe que apresentaram melhor performance. Ainda, certolizumabe pegol 400 mg apresentou resultados aparentemente semelhantes ao ustequinumabe e secuquinumabe 150 mg em todos os desfechos (Figura 5).



PASI: Psoriasis Area and Severity Index. Amarelo: placebo; Azul: inibidores de interleucina; lilás: anti-TNF; rosa: não-biológicos.

Figura 5. Probabilidade de alcançar resposta PASI em dez a 16 semanas. Fahrbach, 2021. (61)

Na análise de SUCRA, certolizumabe pegol 400 mg foi o segundo anti-TNF com probabilidade de ser o melhor tratamento em todos os desfechos PASI (Figura 6).

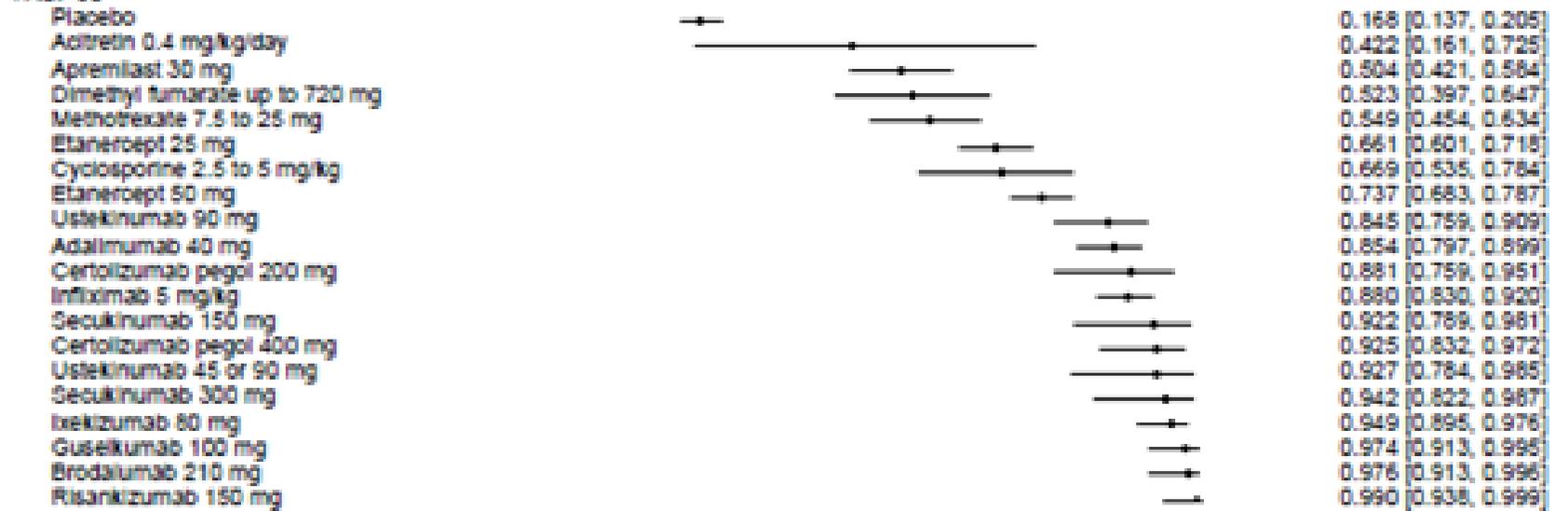


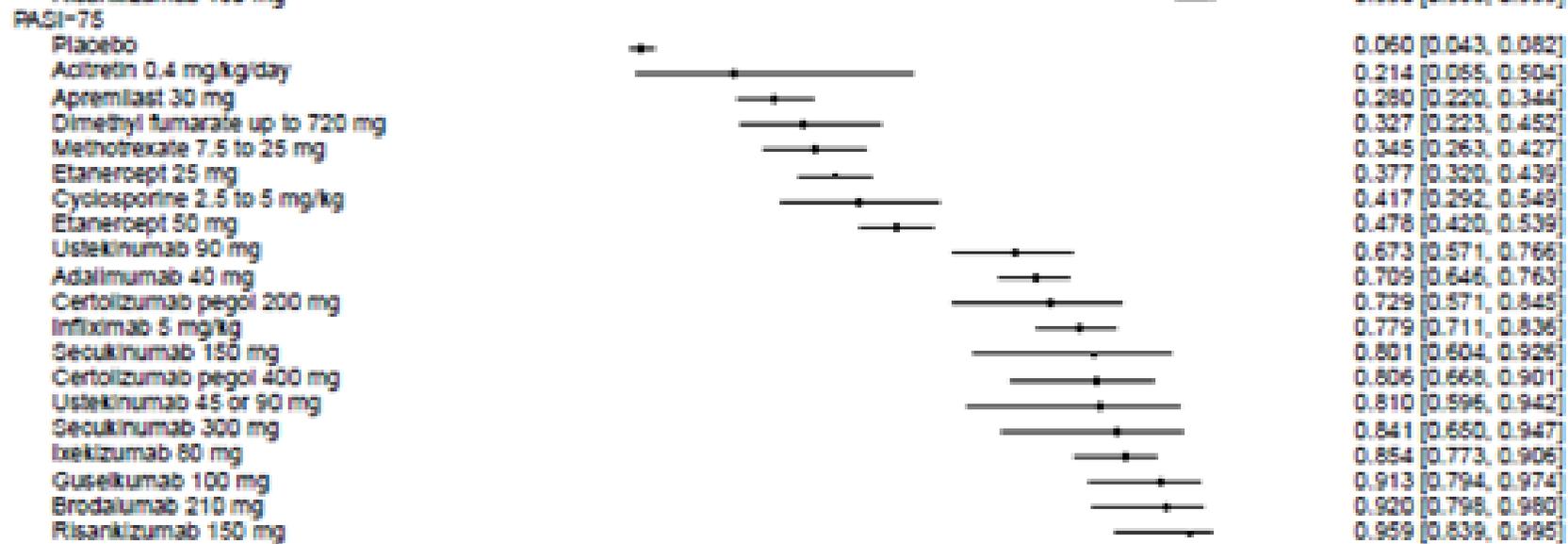
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*. Amarelo: placebo; Azul: inibidores de interleucina; lilás: anti-TNF; rosa: não-biológicos.

Figura 6. Valores estimados de SUCRA para os desfechos PASI entre as semanas 10 a 16. Fahrbach, 2021. (61)

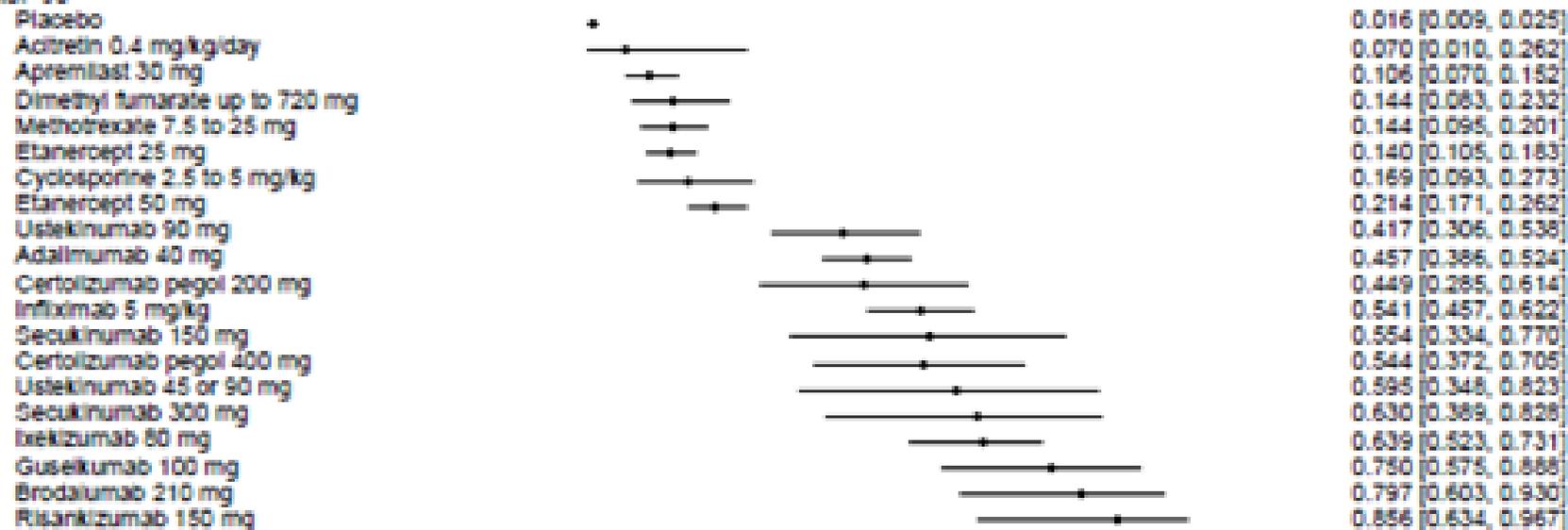
Nas análises de subgrupo, em estudos com $\geq 90\%$ de pacientes naïve a biológicos, certolizumabe pegol 400 mg apresentou maior probabilidade ou probabilidade similar de alcançar os desfechos PASI frente a secuquinumabe 150 mg e ustequinumabe 90 mg (Figura 7). Certolizumabe pegol 200 mg apresentou maior probabilidade ou probabilidade similar de alcançar os desfechos PASI 50 PASI 90 e PASI 100 frente a ustequinumabe 90 mg.

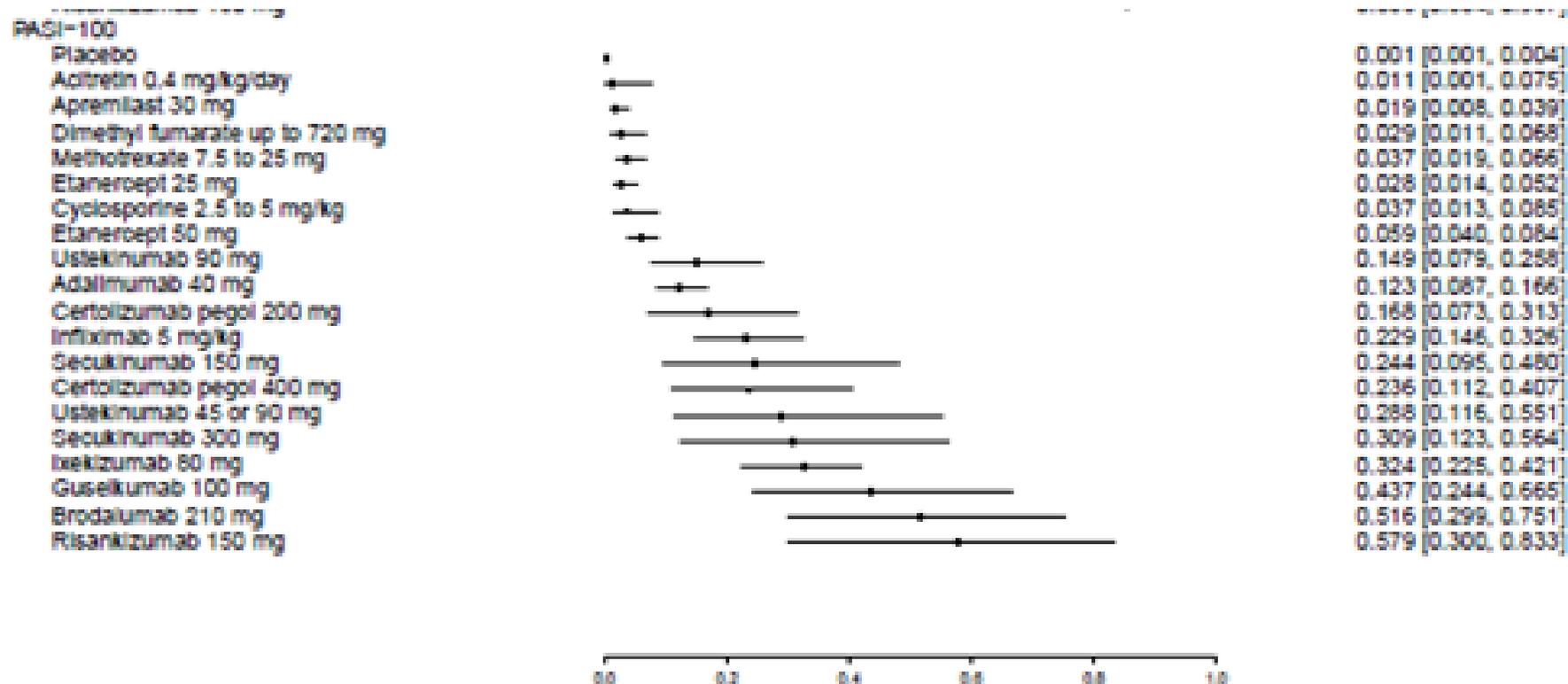
RAS1-50





RASI-90





PASI: Psoriasis Area and Severity Index; ICr: intervalo de credibilidade.

Figura 7. Probabilidade de alcançar resposta PASI em dez a 16 semanas – amostra com ≥90% dos pacientes *naïve* a biológicos. Fahrbach, 2021. (61)

Nartowicz, 2021

Nartowicz *et al.*, 2020 (62), elaboraram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de analisar se terapias biológicas para o tratamento de pacientes com psoríase em placas podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares graves.

Foi realizada uma busca sistemática na base de dados MEDLINE, considerando data de publicação até 30 de setembro de 2020. Foram incluídos ECRs que avaliaram EAs cardiovasculares maiores em pacientes com psoríase em placas. O desfecho de interesse avaliados na meta-análise foi a proporção de pacientes tratados com medicamentos biológicos que desenvolveram eventos cardiovasculares graves.

Foram incluídos 43 ECRs na meta-análise (com um total de 19.161 pacientes), dos quais quatro avaliaram certolizumabe pegol: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66), NCT00245765 (67). O risco de viés dos artigos incluídos foi considerado baixo.

Assim, observou-se que frente a um comparador comum, o placebo, tanto certolizumabe pegol quando seus comparadores não diferiram significativamente em relação a proporção de EAs cardiovasculares maiores (Tabela 18). Destaca-se que com exceção de secuquimumabe que apresentou heterogeneidade baixa, não foi identificada heterogeneidade significativa na meta-análise em rede para o desfecho avaliado.

Tabela 18. Meta-análise para evento cardiovascular grave. Nartowicz, 2020. (62)

Tratamento	Diferença de risco – relativo a placebo (IC 95%)	Heterogeneidade (I ²) (%)
Secuquimumabe	0,00 (–0,00 a 0,01)	32
Ustequimumabe	0,00 (–0,00 a 0,01)	0
Certolizumabe	0,00 (–0,01 a 0,01)	0

IC: intervalo de confiança.

Shear, 2021

Shear *et al.*, 2021 (64), elaboraram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana com o objetivo de comparar o perfil de segurança em curto e longo prazos entre os

tratamentos biológicos e orais para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave.

Para tal, conduziu-se uma busca sistemática nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, *Cochrane Library*, considerando o período de publicação até 01 de julho de 2020. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas de publicações selecionadas, atas de congressos, relatórios submetidos previamente a agências de ATS e websites de registro de estudos clínicos. Foram incluídos apenas ECRs conduzidos em adultos com psoríase em placas moderada a grave elegíveis a terapias sistêmicas ou fototerapia, com medicamentos registrados pelo FDA e EMA, considerando as doses recomendadas para a doença, e que reportassem pelo menos um dos desfechos de segurança de interesse.

Tal meta-análise incluiu apenas ECRs conduzidos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave e com as seguintes intervenções de interesse: brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildrakizumabe, guselcumabe, risanzumabe, ustekinumabe, infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol, adalimumabe, apremilaste e éster de ácido fumárico e dimetil fumarato.

Os desfechos de interesse avaliados na meta-análise foram a proporção de pacientes com qualquer EA, qualquer EA grave, e qualquer EA que tivesse levado à descontinuação do tratamento no período de resposta primária (entre 12 e 16 semanas a partir do *baseline*) e/ou no fim do período de manutenção do tratamento (entre 48 e 56 semanas a partir do *baseline*). Além disso, foi-se conduzida uma avaliação de risco-benefício utilizando os dados de segurança em conjunto com os dados de PASI 90 obtidos por outra meta-análise previamente publicada em curto e longo prazos, conduzida por Armstrong *et al.*, 2020 (69).

Para a meta-análise em rede em curto prazo foram incluídos um total de 52 ECRs, e para meta-análise em longo prazo o total de sete ECRs. Nenhum estudo com certolizumabe pegol foi incluído na meta-análise em longo prazo, motivo pelo qual ela não será descrita nessa revisão. Dos 52 estudos analisados em curto prazo, quatro eram referente ao certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66) e NCT00245765 (67). Para fins desta revisão, apenas os resultados referentes à comparação de interesse, ou seja, certolizumabe pegol com risanzumabe, secuquinumabe ou ustekinumabe, serão descritos.

Certolizumabe pegol 200 mg apresentou as menores proporções de pacientes com qualquer EA e EA grave que todos os comparadores. Para o desfecho qualquer EA que levou a

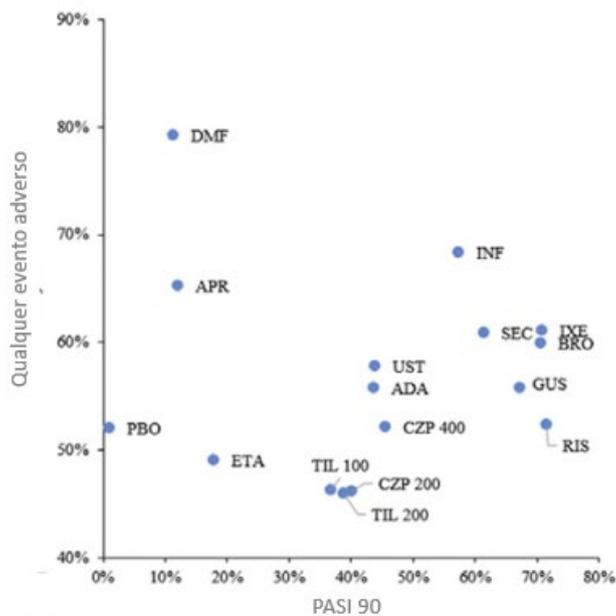
descontinuação, certolizumabe pegol 200 mg apresentou taxas maiores que seus comparadores. Já a dose de 400 mg de certolizumabe pegol apresentou menor proporção de qualquer EA que todos os comparadores, com taxa de EA grave menor que secuquinumabe e (Tabela 19).

Tabela 19. Proporção de pacientes com qualquer EA, qualquer EA grave ou EA que levou à descontinuação do tratamento no curto prazo (entre semanas 12 e 16). Shear, 2021. (64)

Tratamento	Qualquer EA, média posterior (ICr 95%)	Qualquer EA grave, média posterior (ICr 95%)	Qualquer EA que levou à descontinuação, média posterior (ICr 95%)
Certolizumabe pegol 400 mg (semanas 0, 2 e 4), então 200 mg a cada 2 semanas	46,2% (37,0 a 55,5)	0,8% (0,2 a 3,0)	4,1% (0,7 a 24,9)
Risanquizumabe 150 mg nas semanas 0 e 4 e então a cada 12 semanas	52,4% (47,3 a 57,4)	1,2% (0,6 a 2,4)	0,5% (0,2 a 1,3)
Ustequinumabe 45 mg para ≤ 100 kg e 90 mg para > 100 kg (semanas 0 e 4) e então a cada 12 semanas	57,8% (53,7 a 61,9)	2,1% (1,1 a 3,9)	1,6% (0,7 a 3,4)
Certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas	52,2% (43,3 a 61,1)	2,6% (1,0 a 7,3)	3,2% (0,7 a 15,0)
Secuquinumabe (semanas 0, 1, 2, 3 e 4), então uma vez a cada 4 semanas	60,9% (56,8 a 65,0)	2,7% (1,4 a 5,2)	1,9% (0,9 a 4,0)

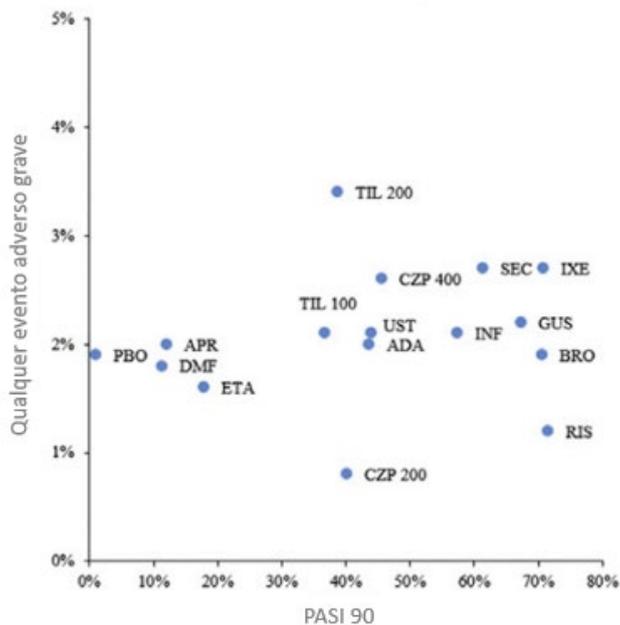
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade; EA: evento adverso.

Os resultados da avaliação de risco-benefício utilizando os dados de segurança em conjunto com os dados de PASI 90 estão apresentados na Figura 8, na Figura 9 e na Figura 10.



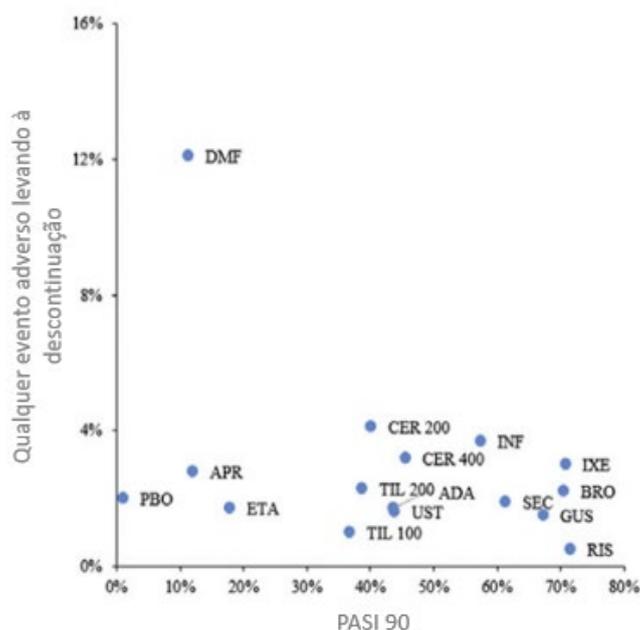
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EA: evento adverso.

Figura 8. Análise de risco-benefício avaliando qualquer EA versus PASI 90 no curto prazo (entre semanas 10 e 16). Shear, 2021 (64)



PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EA: evento adverso.

Figura 9. Análise de risco-benefício avaliando qualquer EA grave versus PASI 90 no curto prazo (entre semanas 10 e 16). Shear, 2021. (64)



PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EA: evento adverso.

Figura 10. Análise de risco-benefício avaliando qualquer EA que levou à descontinuação da terapia versus PASI 90 no curto prazo (entre semanas 10 e 16). Shear, 2021. (64)

Xu, 2021

Xu *et al.*, 2021 (64), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de estimar a eficácia e segurança de agentes biológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PUBMED, *Web of Science* e *Cochrane Library*, considerando o período de publicação até 13 de março de 2019. Foram elegíveis ECRs duplo-cegos, conduzidos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, com dados de eficácia e segurança, e que avaliaram um agente biológico em comparação com outro biológico ou placebo.

Os desfechos primários de interesse avaliados na meta-análise foram a proporção de pacientes atingindo PASI 75 e PASI 90 e EAs, enquanto os desfechos secundários de interesse foram a proporção de pacientes atingindo PGA 0/1 e infecções, todos em até 16 semanas.

Foram incluídos 60 ECRs (com um total de 26.344 pacientes), dos quais quatro avaliaram certolizumabe pegol: CIMPASI-1 e CIMPASI-2 (65), CIMPACT (66) e NCT00245765 (67). Para fins desta revisão, apenas os resultados referentes as comparações de interesse foram reportadas,

ou seja, comparações entre certolizumabe pegol e risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe.

Com relação ao desfecho de eficácia, observou-se que o certolizumabe pegol não diferiu significativamente de ustequinumabe. Já com relação ao desfecho de segurança, certolizumabe pegol demonstrou-se numericamente mais seguro que secuquinumabe e ustequinumabe com menor risco de EAs, porém sem significância estatística (Tabela 20). A heterogeneidade dessa comparação foi considerada moderada.

Os resultados da comparação indireta para os desfechos PASI 75, PGA 0/1 e infecções não foram descritos pelos autores.

Tabela 20. RR para comparação pareada para os desfechos PASI 90 e EAs. Xu, 2021. (64)

Tratamentos	PASI 90 - RR (ICr 95%)	EAs - RR (ICr 95%)
Certolizumabe pegol <i>versus</i> risanquizumabe	0,22 (0,11 a 0,44)	1,18 (0,70 a 1,95)
Certolizumabe pegol <i>versus</i> secuquinumabe	0,30 (0,17 a 0,57)	0,87 (0,57 a 1,32)
Certolizumabe pegol <i>versus</i> ustequinumabe	0,67 (0,39 a 1,20)	0,98 (0,66 a 1,45)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade; EA: evento adverso; RR: razão de risco. Valores em negrito indicam significância estatística. RR>1 para o desfecho PASI 90 favorece a intervenção. RR<1 para o desfecho EAs favorece a intervenção.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 21. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
PASI 50	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 75	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 90	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

PASI 100 () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

QV () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

PGA 0/1 () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Segurança () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; QV: qualidade de vida; PGA 0/1: *Physician's Global Assessment* "nulo" ou "quase nulo".

5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído

Tabela 22. Estudos completos incluídos para análise (meta-análises).

Autor, data	Sawyer 2019 (56)	Mahil, 2020 (57)	Sbidian, 2020 (58)	Warren, 2020 (59)
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise
População	ECRs em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave	ECRs em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave	ECRs em pacientes com psoríase em placas moderada a grave	ECR de fase III em pacientes com psoríase em placas moderada a grave
Intervenção e comparadores	Certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg), risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg), risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol, risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol, risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe
Desfechos principais	PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 entre 10 e 16 semanas (curto prazo)	PASI 90 (ou PGA 0/1 correspondente), tolerabilidade, média de mudança no DLQI, todos analisados entre 10 e 16 semanas	PASI 90, PASI 75, EAs graves, EAs, PGA 0/1 e QV entre 8 e 24 semanas	PASI 75, PASI 90 e PASI 100 nas semanas 2, 4, 8 e 12, e DLQI (0,1) em 12 semanas
Resultados	<p><u>Risanquizumabe versus certolizumabe pegol 200 mg- RR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 50: 1,16 (1,06 a 1,36) • PASI 75: 1,36 (1,16 a 1,74) • PASI 90: 1,82 (1,41 a 2,59) • PASI 100: 2,89 (1,98 a 4,66) 	<p>PASI 90 OU PGA 0/1 - OR (ICr 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risanquizumabe versus certolizumabe pegol 200 mg: 2,02 (1,41 a 2,88) • Certolizumabe pegol 200 mg versus ustequinumabe: 0,81 (0,59 a 1,11) 	<p><u>Risanquizumabe versus certolizumabe pegol - RR (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90: 2,28 (1,65 a 3,16) • EA graves: 0,81 (0,30 a 2,18) • PASI 75: 1,34 (0,91 a 1,98) • EAs: 0,98 (0,84 a 1,155) • PGA 0/1: 1,42 (0,86 a 2,35) 	<p>Efeito do tratamento relativo ao placebo – média posterior (ICr 95%)</p> <p>Semana 2</p> <p><u>Certolizumabe pegol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,03 (0,007 a 0,061) • PASI 90: 0 (- 0,002 a 0,009) <p><u>Ustequinumabe</u></p>

<p><u>Secuquinumabe versus certolizumabe pegol 200 mg- RR (ICr 95%)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> secuquinumabe: 0,58 (0,42 a 0,81) 	<ul style="list-style-type: none"> • QV: -0,85 (-1,46 a -0,24) 	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,02 (0,003 a 0,029) • PASI 90: 0 (- 0,001 a 0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • PASI 50: 1,13 (1,05 a 1,29) • PASI 75: 1,28 (1,12 a 1,57) • PASI 90: 1,59 (1,29 a 2,14) • PASI 100: 2,24 (1,62 a 3,38) 	<ul style="list-style-type: none"> • Risanquizumabe <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg: 1,66 (1,18 a 2,34) • Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe: 0,98 (0,72 a 1,33) 	<p><u>Secuquinumabe versus certolizumabe pegol - RR (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90: 1,98 (1,46 a 2,68) • EA graves: 1,52 (0,58 a 3,98) • PASI 75: 1,39 (0,95 a 2,02) • EAs: 1,10 (0,97 a 1,26) • PGA 0/1: 1,46 (0,90 a 2,37) • QV: N/A 	<p><u>Secuquinumabe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0 (0 a 0) • PASI 90: 0 (0 a 0)
<p><u>Ustequinumabe versus certolizumabe pegol 200 mg- RR (ICr 95%)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> secuquinumabe: 0,71 (0,52 a 0,97) 	<p><u>Ustequinumabe versus certolizumabe pegol - RR (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90: 1,42 (1,05 a 1,92) • EA graves: 1,21 (0,48 a 3,09) • PASI 75: 1,17 (0,82 a 1,68) • EAs: 1,06 (0,92 a 1,20) • PGA 0/1: 1,07 (0,67 a 1,70) • QV: -0,45 (-0,97 a 0,08) 	<p>Semana 4</p> <p><u>Risanquizumabe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,24 (0,199 a 0,280) • PASI 90: 0,06 (0,041 a 0,079)
<ul style="list-style-type: none"> • PASI 50: 1,03 (0,98 a 1,12) • PASI 75: 1,07 (0,97 a 1,22) • PASI 90: 1,12 (0,94 a 1,39) • PASI 100: 1,21 (0,9 a 1,68) 	<p>Mudança média no DLQI - OR (ICr 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> secuquinumabe: 2,14 (-0,37 a 4,64) 	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ustequinumabe: 0,96(-1,48 a 3,38) 	<p><u>Secuquinumabe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,37 (0,337 a 0,402) • PASI 90: 0,13 (0,113 a 0,149)
<p><u>Risanquizumabe versus certolizumabe pegol 400 mg- RR (ICr 95%)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> secuquinumabe: 2,38 (-0,04 a 4,80) 	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 400 mg <i>versus</i> ustequinumabe: 1,20(-1,15 a 3,54) 	<p><u>Certolizumabe pegol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,13 (0,090 a 0,168) • PASI 90: 0,03 (0,007 a 0,046)
<ul style="list-style-type: none"> • PASI 50: 1,12 (1,04 a 1,28) • PASI 75: 1,27 (1,12 a 1,56) • PASI 90: 1,61 (1,3 a 2,19) • PASI 100: 2,37 (1,7 a 3,63) 	<p>Suspensão do tratamento por EAs - OR (ICr 95%)</p>		<p><u>Ustequinumabe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,13 (0,100 a 0,149) • PASI 90: 0,03 (0,016 a 0,040)
			<p>Semana 8</p> <p><u>Risanquizumabe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 0,67 (0,618 a 0,712) • PASI 90: 0,43 (0,387 a 0,479)

Secuquinumabe versus certolizumabe pegol 400 mg- RR (ICr 95%)

- **PASI 50:** 1,09 (1,03 a 1,21)
- **PASI 75:** 1,19 (1,08 a 1,42)
- **PASI 90:** 1,41 (1,18 a 1,82)
- **PASI 100:** 1,83 (1,38 a 2,65)

Ustequinumabe versus certolizumabe pegol 400 mg- RR (ICr 95%)

- **PASI 50:** 1,00 (0,95 a 1,06)
- **PASI 75:** 1,00 (0,91 a 1,11)
- **PASI 90:** 1,00 (0,84 a 1,2)
- **PASI 100:** 1,00 (0,75 a 1,35)

• Risanquizumabe versus

certolizumabe pegol 200 mg: 0,34 (0,06 a 1,83)

• Certolizumabe pegol 200 mg versus

ustequinumabe: 1,14 (0,34 a 3,75)

• Certolizumabe pegol 200 mg versus

secuquinumabe: 0,96 (0,26 a 3,56)

• Risanquizumabe versus

certolizumabe pegol 400 mg: 0,34 (0,06 a 1,83)

• Certolizumabe pegol 400 mg versus

ustequinumabe: 1,23 (0,38 a 4,00)

• Certolizumabe pegol 400 mg versus

secuquinumabe: 1,04 (0,29 a 3,80)

Secuquinumabe

• **PASI 75:** 0,69 (0,655 a 0,719)

• **PASI 90:** 0,44 (0,406 a 0,467)

Ustequinumabe

• **PASI 75:** 0,50 (0,463 a 0,527)

• **PAS 90:** 0,25 (0,216 a 0,274)

Certolizumabe pegol

• **PASI 75:** 0,45 (0,386 a 0,504)

• **PASI 90:** 0,16 (0,125 a 0,203)

Semana 12

Risanquizumabe

• **PASI 75:** 0,80 (0,752 a 0,839)

• **PASI 90:** 0,62 (0,577 a 0,665)

Secuquinumabe

• **PASI 75:** 0,76 (0,740 a 0,789)

• **PASI 90:** 0,59 (0,558 a 0,615)

Ustequinumabe

• **PASI 75:** 0,63 (0,604 a 0,658)

• **PASI 90:** 0,42 (0,395 a 0,453)

Certolizumabe pegol

• **PASI 75:** 0,61 (0,548 a 0,665)

• **PASI 90:** 0,34 (0,293 a 0,396)

DLQI (0,1) na semana 12

Efeito do tratamento relativo ao placebo – média posterior (ICr 95%)

- **Secuquinumabe:** 0,53 (0,497 a 0,567)
- **Ustequinumabe:** 0,45 (0,423 a 0,474)
- **Certolizumabe pegol:** 0,45 (0,423 a 0,474)

Limitações	Ausência da avaliação de desfechos de QVRS e de segurança, tendo apenas o desfecho PASI como avaliado.	Todos os estudos incluídos avaliaram apenas desfechos entre 10 e 16 semanas (curto prazo).	Todos os estudos incluídos avaliaram a fase de indução (seguimento de 24 semanas ou menos). O tempo reduzido de seguimento pode não ter sido suficiente para detectar EAs raros e que se manifestam em longo prazo.	Diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos incluídos podem ter contribuído para um possível viés de seleção e de resultados reportados.
-------------------	--	--	--	---

*Dose ajustada pelo peso do paciente (45 mg ≤100 kg ou 90 mg > 100 kg);RR: razão de risco; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; ICr: intervalo de credibilidade; IC: intervalo de confiança; QV: qualidade de vida; PGA 0/1: *Physician's Global Assessment* "nulo" ou "quase nulo".

Tabela 23. Estudos completos incluídos para análise (meta-análises).

Autor, data	Armstrong 2021 (60)	Fahrbach, 2021 (61)	Nartowicz, 2020 (62)	Shear, 2021 (63)	Xu, 2021 (64)
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise
População	ECRs em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave	ECRs em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave	ECRs em pacientes com psoríase em placas moderada a grave	ECRs em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave	ECRs em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave
Intervenção e comparadores	Certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg), risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg), risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol (400 mg e 200 mg), risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe	Certolizumabe pegol, risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe
Desfechos principais	PASI 75, PASI 90 e PASI 100 e NNT entre 10 e 16 semanas (curto prazo)	PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 e	Eventos cardiovasculares graves	Qualquer EA, qualquer EA grave, qualquer EA que tivesse levado à descontinuação do tratamento entre 12 e 16 semanas (curto prazo)	PASI 75, PASI 90, PGA 0/1 e EA até 16 semanas.
Resultados	<p><u>Risanquizumabe versus certolizumabe pegol 200 mg – OR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 4,08 (2,79 a 5,96) • PASI 90: 3,61 (2,54 a 5,15) • PASI 100: 3,84 (2,63 a 5,64) <p><u>Secuquinumabe versus certolizumabe pegol 200 mg – OR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75: 2,73 (1,91 a 3,87) • PASI 90: 2,54 (1,81 a 3,56) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dentre os anti-TNF, certolizumabe pegol 400 mg foi um dos que apresentaram melhor performance, com resultados visualmente similares a secuquinumabe 150mg, e ustequinumabe para todos os desfechos PASI. 	<p>Diferença de risco – relativo a placebo (IC 95%)</p> <p><u>Secuquinumabe:</u> 0,00 (-0,00 a 0,01)</p> <p><u>Ustequinumabe:</u> 0,00 (-0,00 a 0,01)</p> <p><u>Certolizumabe pegol:</u> 0,00 (-0,01 a 0,01)</p>	<p><u>Certolizumabe pegol 400 mg (semanas 0, 2 e 4), então 200 mg a cada 2 semanas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer EA, média posterior (ICr 95%): 46,2% (37,0 a 55,5) • Qualquer EA grave, média posterior (ICr 95%): 0,8% (0,2 a 3,0) • Qualquer EA que levou à descontinuação, média 	<p><u>Certolizumabe pegol versus risanquizumabe - RR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90: 0,22 (0,11 a 0,44) • EAs: 1,18 (0,70 a 1,95) <p><u>Certolizumabe pegol versus secuquinumabe - RR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90: 0,30 (0,17 a 0,57) • EAs: 0,87 (0,57 a 1,32) <p><u>Certolizumabe pegol versus ustequinumabe - RR (ICr 95%)</u></p>

-
- **PASI 100:** 2,71 (1,88 a 3,96)

Ustequinumabe 45 mg versus certolizumabe pegol 200 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 1,10 (0,76 a 1,59)
- **PASI 90:** 1,10 (0,76 a 1,58)
- **PASI 100:** 1,11 (0,74 a 1,68)

Ustequinumabe* versus certolizumabe pegol 200 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 1,16 (0,81 a 1,63)
- **PASI 90:** 1,15 (0,82 a 1,62)
- **PASI 100:** 1,17 (0,80 a 1,73)

Ustequinumabe 90 mg versus certolizumabe pegol 200 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 1,27 (0,84 a 1,90)
- **PASI 90:** 1,26 (0,85 a 1,86)
- **PASI 100:** 1,29 (0,83 a 2,00)

Risanquizumabe versus certolizumabe pegol 400 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 2,99 (2,06 a 4,31)
- **PASI 90:** 2,68 (1,91 a 3,74)
- **PASI 100:** 2,75 (1,93 a 3,91)

posterior (ICr 95%): 4,1% (0,7 a 24,9)

Risanquizumabe 150 mg nas semanas 0 e 4 e então a cada 12 semanas

• **Qualquer EA, média posterior (ICr 95%):** 52,4% (47,3 a 57,4)

• **Qualquer EA grave, média posterior (ICr 95%):** 1,2% (0,6 a 2,4)

Qualquer EA que levou à descontinuação, média posterior (ICr 95%): 1,2% (0,6 a 2,4)

Ustequinumabe 45 mg para ≤ 100 kg e 80 mg para > 100 kg (semanas 0 e 4) e então a cada 12 semanas

• **Qualquer EA, média posterior (ICr 95%):** 57,8% (53,7 a 61,9)

• **Qualquer EA grave, média posterior (ICr 95%):** 2,1% (1,1 a 3,9)

• **Qualquer EA que levou à descontinuação, média posterior (ICr 95%):** 1,6% (0,7 a 3,4)

Certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas

- **PASI 90:** 0,67 (0,39 a 1,20)
- **EAs:** 0,98 (0,66 a 1,45)

Certolizumabe pegol 400 mg versus
ustequinumabe 45 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 1,24 (0,87 a 1,79)
- **PASI 90:** 1,22 (0,87 a 1,74)
- **PASI 100:** 1,25 (0,86 a 1,84)

Certolizumabe pegol 400 mg versus
ustequinumabe* – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 1,18 (0,85 a 1,66)
- **PASI 90:** 1,17 (0,85 a 1,62)
- **PASI 100:** 1,19 (0,84 a 1,69)

Certolizumabe pegol 400 mg versus
ustequinumabe 90 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 1,07 (0,73 a 1,61)
- **PASI 90:** 1,07 (0,74 a 1,57)
- **PASI 100:** 1,08 (0,72 a 1,64)

Secuquinumabe versus certolizumabe pegol
400 mg – OR (ICr 95%)

- **PASI 75:** 2,00 (1,41 a 2,80)
- **PASI 90:** 1,88 (1,37 a 2,58)
- **PASI 100:** 1,95 (1,38 a 2,74)

• **Qualquer EA, média posterior (ICr 95%):** 52,2% (43,3 a 61,1)

• **Qualquer EA grave, média posterior (ICr 95%):** 2,6% (1,0 a 7,3)

• **Qualquer EA que levou à descontinuação, média posterior (ICr 95%):** 3,2% (0,7 a 15,0)

Secuquinumabe (semanas 0, 1, 2, 3 e 4), então uma vez a cada 4 semanas

• **Qualquer EA, média posterior (ICr 95%):** 60,9% (56,8 a 65,0)

• **Qualquer EA grave, média posterior (ICr 95%):** 2,7% (1,4 a 5,2)

• **Qualquer EA que levou à descontinuação, média posterior (ICr 95%):** 1,9% (0,9 a 4,0)

<p>Limitações</p>	<p>Potencial heterogeneidade por diferenças no desenho dos estudos incluídos, características de suas populações, tempo de avaliação dos desfechos, que pode ter sido diminuída por ajustes, mas sem garantia de ter sido completamente eliminada.</p>	<p>Não apresentam dados numéricos para o todos os desfechos do caso base, sendo o resultado ilustrado apenas como figura, o que não permite a comparação exata entre as diferenças de comparadores muito próximos.</p> <p>Os autores assumiram homogeneidade entre as populações dos diferentes estudos.</p>	<p>As bases de dados Cochrane e EMBASE não foram utilizadas nas buscas eletrônicas;</p> <p>Alguns estudos incluídos apresentam uma pequena população e/ou curta duração da fase randomizada (10 a 30 semanas);</p> <p>Ausência de análise dos medicamentos por suas diferentes doses.</p>	<p>Potencial heterogeneidade por diferenças no desenho dos estudos incluídos;</p> <p>Ausência de comparação para eventos específicos (exemplo: câncer e infecções);</p> <p>Devido à escassez de dados, as taxas de EAs não foram ajustadas pelo tempo de tratamento;</p> <p>Potencial diferença na metodologia de coleta e análise dos EAs;</p> <p>Dados para as comparações indiretas não apresentados.</p>	<p>O estudo não avaliou o efeito de diferentes doses, vias de administração e desfechos.</p>
--------------------------	--	--	---	--	--

*Dose ajustada pelo peso do paciente (45 mg ≤100 kg ou 90 mg > 100 kg); RR: razão de risco; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; ICr: intervalo de credibilidade; IC: intervalo de confiança; QV: qualidade de vida; PGA 0/1: *Physician's Global Assessment* "nulo" ou "quase nulo".

5.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO (estudos sem comparador ou com comparador em desacordo com a PICO). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Lebwohl, 2018

Lebwohl *et al.*, 2018 (66), conduziram um ECRs de fase III, multicêntrico, duplo cego, controlado por etanercepte e placebo (CIMPACT), com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de certolizumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) com psoríase em placa moderada a grave por um período ≥ 6 meses. Os pacientes deveriam apresentar uma contagem da PASI ≥ 12 , envolvimento da BSA $\geq 10\%$, PGA de ≥ 3 em uma escala de 5 pontos, e serem candidatos para a terapia sistêmica e/ou fototerapia e/ou quimiofototerapia. Foram excluídos pacientes previamente tratados com certolizumabe pegol, etanercepte ou mais de dois agentes biológicos; com histórico de falha primária a qualquer biológico (como por exemplo, sem resposta durante as primeiras 12 semanas de tratamento) ou falha secundária à > 1 biológico (pacientes que inicialmente responderam ao tratamento, porém interromperam por perda de resposta após 12 semanas). Foram também excluídos pacientes com psoríase nas apresentações eritrodérmica, gutata ou pustulosa generalizada; histórico de infecção viral, recorrente ou crônica, incluindo tuberculose na forma ativa ou latente, ou alto risco de infecção; histórico de doença linfoproliferativa, incluindo linfoma; histórico de câncer ou doença desmielinizante do sistema nervoso central; insuficiência cardíaca congestiva, lactantes, grávidas, mulheres (ou companheiros) que planejavam engravidar dentro de três a cinco meses após a última dose do medicamento em estudo.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 3:3:1:3 para o tratamento, por via subcutânea, com certolizumabe 400 mg, 200 mg (após dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4) ou placebo a cada 2 semanas, ou etanercepte 50 mg duas vezes por semana. Certolizumabe pegol e placebo foram administrados por 16 semanas e etanercepte por 12 semanas. A randomização foi estratificada por centro de pesquisa.

O estudo foi subdividido em quatro períodos: período inicial duplo cego de tratamento (semanas 0 a 16), período de manutenção do tratamento (semanas 16 a 48), período aberto de extensão de tratamento (semanas 48 a 144) e período de acompanhamento do perfil de segurança (semanas 144 a 152).

O desfecho de eficácia primário foi a proporção de pacientes alcançando PASI 75 ($\geq 75\%$ de redução da PASI) *versus* placebo na semana 12. Os desfechos de eficácia secundários foram a proporção de pacientes alcançando PGA 0/1 ("nulo" ou "quase nulo") (com uma redução de pelo menos 2 pontos na linha de base) e PASI 90 ($\geq 90\%$ de redução da PASI) *versus* placebo na semana 12; a proporção de pacientes alcançando PASI 75, PASI 90 e PGA 0/1 (com uma redução de pelo menos 2 pontos na linha de base) *versus* placebo na semana 16, e a proporção de pacientes atingindo PASI 75 na semana 48 para aqueles que atingiram PASI 75 na semana 16. Ainda, proporção de pacientes alcançando PASI 75 em 12 semanas *versus* etanercepte. O perfil de segurança foi avaliado através de eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs).

Foram incluídos, 559 pacientes, sendo 57 no grupo placebo, 170 no grupo etanercepte, 165 no grupo certolizumabe pegol 200 mg e 167 no grupo certolizumabe pegol 400 mg. De modo geral, as características de *baseline* foram similares entre os grupos, sendo o percentual de pacientes previamente tratados com biológicos em cada braço de 19,3% (8,8% com anti-TNF- α), 30% (4,7%), 26,7% (2,4%) e 28,7% (2,4%), respectivamente.

Para fins dessa revisão, apenas as comparações com etanercepte serão descritas.

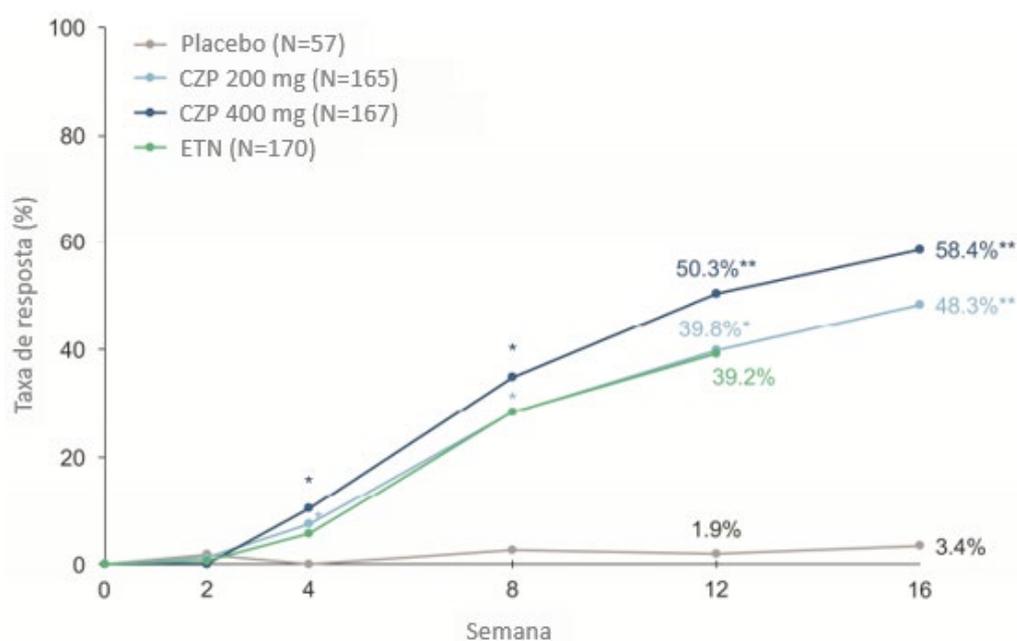
Na semana 12, a proporção de pacientes atingindo PASI 75 foi significativamente maior para pacientes tratados com certolizumabe pegol 400 mg frente aos tratados com etanercepte. Entretanto, não foi observada uma diferença significativa para a comparação entre certolizumabe pegol 200 mg e etanercepte, apesar de numericamente maior com a intervenção (Tabela 24).

Um resultado similar foi observado para as comparações entre as duas doses de certolizumabe pegol e etanercepte para os desfechos taxas de reposta PGA 0/1 e PASI 90 (Figura 11 e Figura 12). Entretanto, tais achados são apenas descritivos.

Tabela 24. Desfechos secundários da semana 12. Lebwohl, 2018. (66)

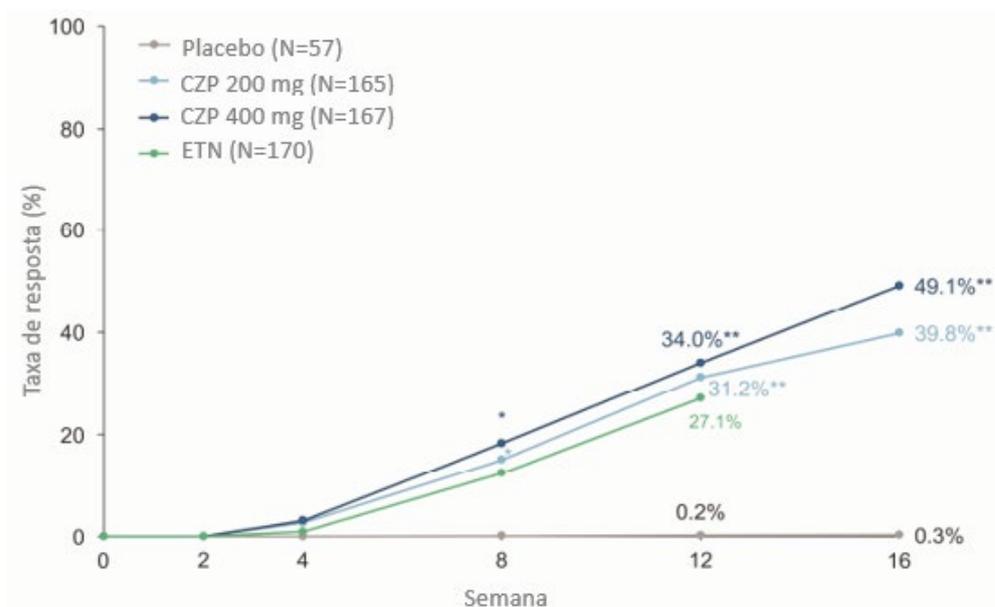
Desfecho secundário	Etanercepte (n=170)	Certolizumabe pegol 200 mg a cada 2 semanas (n=165)	Certolizumabe pegol 400 mg a cada 2 semanas (n=167)
Taxa de resposta PASI 75, %	53,3	61,3	66,7
Diferença na taxa de resposta, estimada (IC 95%)		8,0 (-2,9 a 18,9)	13,4 (2,7 a 24,1)
Resposta global (IC 95%)		1,4 (0,9 a 2,2)	1,8 (1,1 a 2,8)
p-valor		0,1523	0,0152

IC: intervalo de confiança; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.



CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; PGA 0/1: "nulo" ou "quase nulo" (com uma redução de pelo menos 2 pontos na linha de base). *p-valor<0,05 versus placebo; **p-valor <0,0001 versus placebo (controlado para multiplicidade nas semanas 12 e 16). Comparações inferenciais estatísticas entre CZP e ETN não foram realizadas.

Figura 11. Taxa de resposta PGA 0/1 por visita até semana 12 e 16. Lebwohl, 2018. (66)



CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*. *p-valor < 0,05 versus placebo; **p-valor < 0,0001 versus placebo (controlado para multiplicidade nas semanas 12 e 16). Comparações inferenciais estatísticas entre CZP e ETN não foram realizadas.

Figura 12. Taxa de resposta PASI 90 por visita até semana 12 e 16. Lebwohl, 2018. (66)

Na semana 12, observou-se que a taxa de EAETs foi semelhante em todos os braços do estudo (Tabela 25). Os EAETs mais frequentes ($\geq 5\%$ em qualquer braço certolizumabe pegol) foram nasofaringe e infecção do trato respiratório superior. Adicionalmente, observou-se que a taxa de descontinuação de tratamento por EAs foi menor nos grupos que receberam certolizumabe pegol 400 mg e certolizumabe pegol 200 mg (0,6% para ambos os grupos), quando comparadas a etanercepte (2,4%).

Tabela 25. Resumo dos EAs decorrentes do tratamento até a semana 12. Lebwohl, 2018. (66)

	Etanercepte (n=168)	Certolizumabe pegol 200 mg a cada 2 semanas (n=165)	Certolizumabe pegol 400 mg a cada 2 semanas (n=167)
EAETs, n (%) [taxa de incidência^a]			
Qualquer EA	78 (46,4) [295,6]	78 (47,3) [299,5]	82 (49,1) [309,2]
Relacionado ao medicamento^b	20 (11,9)	16 (9,7)	22 (13,2)
Grave	1 (0,6) [2,7]	1 (0,6) [2,7]	4 (2,4) [10,6]

Descontinuação devido à EAET, n (%)	4 (2,4)	1 (0,6)	1 (0,6)
Mortes, n (%)	0	0	0
EAETs mais relatados^c n (%) [taxa de incidência^a]			
Nasofaringite	11 (6,5) [31,0]	14 (8,5) [38,8]	12 (7,2) [32,9]
Infecção do trato respiratório superior	11 (6,5) [30,2]	6 (3,6) [16,2]	8 (4,8) [21,5]
Outros EAETs de interesse, n (%) [taxa de incidência^a]			
Infecções e infestações	39 (23,2) [120,0]	44 (26,7) [134,9]	38 (22,8) [113,1]
Tuberculose latente	1 (0,6) [2,7]	0	0
Infecções por cândida	1 (0,6) [2,7]	0	0
Infecções fúngicas orais	0	0	0
Infecções fúngicas cutâneas	0	0	1 (0,6) [2,6]
Herpes zoster	0	0	0
Infecções e infestações graves	0	0	1 (0,6) [2,6]
Neoplasias	0	0	0
Depressão	0	1 (0,6) [2,7]	0

EA: evento adverso; EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; ^ataxa de incidência de novos casos a cada 100 pacientes/ano; ^btaxa de incidência não calculada; ^c>5% em qualquer grupo certolizumabe pegol.

Assim, conclui-se que certolizumabe pegol 200 mg apresentou resultados numericamente superiores a etanercepte para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PGA 0/1, entretanto a dose de 400 mg foi significativamente superior ao etanercepte em todos os desfechos avaliados. O perfil de segurança de certolizumabe pegol foi manejável, indicando que é um tratamento seguro para pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

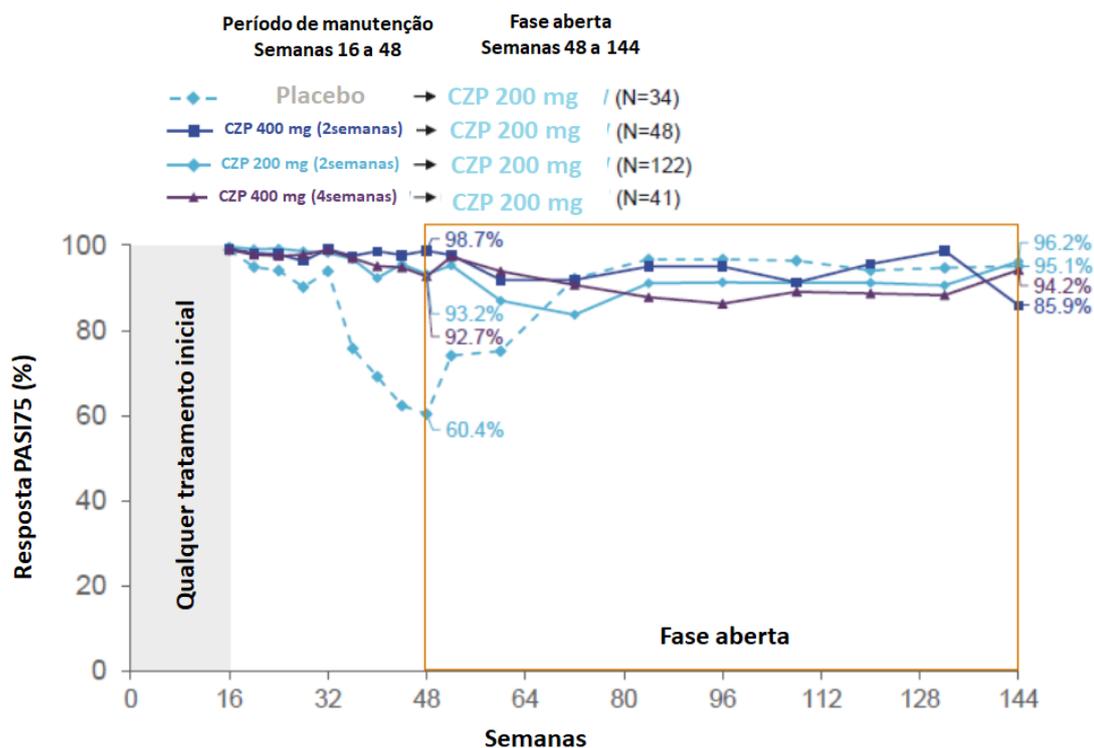
Warren, 2021

Warren *et al.*, 2021 (70), conduziram um estudo de extensão do estudo CIMPACT (66), com o objetivo de reportar a eficácia e segurança do tratamento de pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol.

Os pacientes que foram randomizados na primeira fase do estudo e depois incluídos no estudo de extensão de fase aberta (semanas 48-144) receberam certolizumabe pegol 200 mg a cada duas semanas (34 do grupo placebo, 122 do grupo certolizumabe pegol 200 mg a cada duas semanas, 41 do grupo certolizumabe pegol 400 mg a cada quatro semanas e 48 do grupo certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas). Pacientes do braço de escape (não respondedores ao PASI 75 em 16 semanas; n=137) na fase randomizada foram incluídos em um braço que recebeu 400 mg de certolizumabe pegol a cada duas semanas.

Ao todo foram incluídos 472 pacientes no estudo de extensão aberto, dos quais 261 receberam certolizumabe pegol 200 mg a cada duas semanas com 24,1% (n=63) dos pacientes necessitando de ajuste de dose pelo menos uma vez antes da fase aberta, e 211 pacientes receberam certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas, desses, 11,4% (n=24) ajustaram a dose pelo menos uma vez também antes da fase aberta. No total, 396 (83,9%) pacientes completaram o período aberto de extensão.

A resposta PASI 75 foi mantida em pacientes que continuaram o tratamento de 200 mg de certolizumabe pegol a cada duas semanas nas semanas 16-144, sendo de 96,2% na semana 144. Em pacientes que tiveram suas doses reduzidas na semana 48, o PASI 75 diminuiu, sendo esse de 98,7% na semana 48 e de 85,9% na semana 144. Em pacientes que receberam placebo nas semanas 16 a 48, a resposta PASI 75 diminuiu, sendo de 60,4% na semana 48, com posterior aumento após a mudança da semana 48 para 200 mg de certolizumabe pegol a cada duas semanas, sendo essa de 95,1% na semana 144 (Figura 13).



CZP: certolizumabe pegol; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

Figura 13. Resposta PASI 75 na fase aberta do estudo de extensão (semanas 48 a 144). Warren, 2021. (71)

Além disso, 48 e 36 pacientes inicialmente randomizados para 200 mg e 400 mg de certolizumabe pegol a cada duas semanas, respectivamente, não obtiveram resposta PASI 75 na semana 16 e foram incluídos no braço de escape, além de 53 pacientes que haviam sido randomizados para receber placebo. Desses 71,8%, 78,2% e 74,4% alcançaram o PASI 75 na semana 144, respectivamente.

Adicionalmente, nenhum novo sinal de segurança foi identificado no estudo de extensão.

Sendo assim, a eficácia do certolizumabe pegol perdurou por três anos e não apresentou novos desfechos de segurança relacionados ao tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Blauvelt, 2021

Bauvelt *et al.*, 2020 (70), realizaram um estudo de extensão com o objetivo de reportar desfechos de segurança em pacientes incluídos em três ECRs de fase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 (65) e CIMPACT (66)), que avaliaram o tratamento de certolizumabe pegol em pacientes com psoríase em placas ao longo de três anos.

Os pacientes incluídos apresentavam psoríase em placas moderada a grave com duração ≥ 6 meses; e foram randomizados para certolizumabe pegol 200 mg a cada 2 semanas (400 mg nas semanas 0, 2 e 4) ou certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas; e receberam pelo menos uma dose de certolizumabe pegol com até 144 semanas de tratamento. Os EAs emergentes do tratamento foram classificados usando o Med-DRA v18.1. Além disso, foram reportadas as taxas de incidência, que são a incidência de novos casos por 100 pacientes-ano.

Ao longo de 144 semanas, 995 pacientes receberam pelo menos uma dose de certolizumabe pegol (exposição: 2231,3 pacientes-ano); 731 e 728 receberam pelo menos uma dose de certolizumabe pegol 200 mg a cada duas semanas (1211,4 pacientes-ano) e/ou 400 mg a cada duas semanas (1019,9 pacientes-ano), respectivamente.

Destaca-se que dentre os pacientes incluídos no estudo, aproximadamente 30% do braço que recebeu pelo menos uma dose de certolizumabe pegol já havia usado pelo menos uma linha de terapia biológica prévia, sendo 12,4% com anti-TNF. No braço com a dose de 200 mg e 400 mg os percentuais foram de 30,2% (12,9%) e 31,1% (12,1%), respectivamente.

As taxas de incidência de EAs relacionados ao tratamento foram 144,9 (IC 95%: 135,3 a 155,0) para todos os pacientes, 134,1 (IC 95%: 123,2 a 145,7) para certolizumabe pegol 200 mg a cada duas semanas e 158,3 (IC 95%: 145,5 a 171,9) para certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas.

As taxas de incidência de EAs graves relacionados ao tratamento para todos os pacientes foi 7,5 (IC 95%: 6,4 a 8,8); sendo as taxas de incidência de 6,7 (IC 95%: 5,2 a 8,3) e 8,7 (IC 95%: 6,9 a 10,8) para certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg a cada duas semanas, respectivamente. No geral, 3,2% dos pacientes relataram infecções graves (2,2% em cada um dos grupos certolizumabe pegol 200 e 400 mg a cada duas semanas). Além disso, houve um caso de tuberculose ativa, 16 doenças malignas em 14 pacientes e sete óbitos, sendo dois considerados relacionados ao tratamento. As taxas de incidência cumulativas de EAs relacionados ao tratamento não aumentaram ao longo do tempo.

Nenhum novo sinal de segurança foi identificado em comparação com os dados relatados anteriormente. O risco não aumentou com o tratamento com certolizumabe pegol mais longo ou maior.

Curtis, 2019

Curtis *et al.*, 2019 (72), reportaram desfechos de segurança do tratamento com certolizumabe pegol ao longo de três anos em pacientes com diferentes doenças.

Neste estudo foram incluídas todas as indicações do tratamento com certolizumabe pegol, no entanto, para fins dessa revisão, apenas desfechos de pacientes com psoríase em placas serão descritos. EAs graves de interesse (infecções, doenças malignas, eventos autoimunes/hipersensibilidade, EAs cardiovasculares maiores, perfurações gastrointestinais, eventos de psoríase, anormalidades laboratoriais) e mortes foram revisados clinicamente por um comitê de especialistas externos. As taxas de incidência por 100 pacientes-ano são apresentadas por indicação; as taxas padronizadas de mortalidade e malignidade foram calculadas usando os bases de dados. Também foram relatadas gestações com exposição materna ao certolizumabe pegol.

De 11.317 pacientes tratados com certolizumabe pegol em todas as indicações, 1.112 apresentavam psoríase. Nesses pacientes, as infecções foram os EAs graves mais comuns (taxa de incidência de 1,50 por 100 pacientes-ano para pacientes com psoríase), com uma exposição média de 1,33 anos e uma exposição mediana de 1,51 anos. A taxa de incidência de EAs graves (embolia pulmonar) foi de 0,07 por 100 pacientes-ano.

A taxa de incidência para neoplasias foi de 0,68 por 100 pacientes-ano, incluindo linfoma e câncer de pele não melanoma (0,07 e 0,20 por 100 pacientes-ano, respectivamente). As taxas de incidência de EAs cardiovasculares maiores e da piora da psoríase foram de 0,27 por 100 pacientes-ano e não houve relato de perfurações gastrointestinais nos pacientes com psoríase em placas. A incidência de mortes e doenças malignas corroborou com os dados esperados da população geral.

Sendo assim, não foram identificados novos sinais de segurança ou anomalias laboratoriais relevantes relacionadas ao tratamento com certolizumabe pegol.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

Esta análise econômica teve como objetivo avaliar a relação de custo-utilidade de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e com peso inferior à 90kg e que falharam ao adalimumabe, sob a perspectiva do SUS.

6.2 População alvo

Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e que falharam ao tratamento em primeira etapa com adalimumabe.

6.3 Horizonte de tempo

O modelo considera um horizonte de toda a vida. Esta opção é justificada pela característica crônica da psoríase e seu impacto na qualidade de vida do paciente, além da evidente necessidade de um tratamento contínuo.

6.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

6.5 Comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi certolizumabe pegol.

O PCDT de psoríase recomenda risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe para pacientes que falharam ao tratamento de primeira etapa (adalimumabe), na segunda linha de tratamento. (29) Sendo assim, estes medicamentos foram selecionados como comparadores para esta análise.

6.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (73)

6.7 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da psoríase. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{Certolizumabe\ pegol} - Custo_{Comparador}}{Efetividade_{Certolizumabe\ pegol} - Efetividade_{Comparador}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

6.8 Modelo econômico

Trata-se de um modelo híbrido de árvore de decisão (curto prazo) seguido por um modelo de longo prazo, baseado em cadeias de Markov. Esta estrutura foi selecionada por representar apropriadamente a jornada de tratamento do paciente com psoríase, além de sua relativa simplicidade. É importante ressaltar que esta avaliação econômica foi adaptada a partir do modelo desenvolvido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional do Coração (NATS-INC), que está disponível em: <https://data.mendeley.com/datasets/wmtfvz9hcb/3/files/cc3d492d-5eed-407d-804e-a819300f5cc1>.

O modelo se inicia a partir de uma árvore de decisão, que contempla o período até a avaliação de resposta de cada comparador, e segmenta os pacientes de acordo com sua PASI, cuja probabilidade depende do tratamento que está sendo recebido. De acordo com a resposta obtida pelo paciente, este deverá manter ou não o tratamento biológico em longo prazo passando, assim, para o modelo de Markov. O modelo adota a convenção de que pacientes com resposta PASI ≥ 75 são considerados respondedores e, assim, mantêm o tratamento após o período de avaliação de resposta. Já os pacientes com resposta PASI < 75 descontinuem o tratamento. Adotou-se a premissa de que a resposta será mantida após a avaliação de resposta.

O modelo de Markov considera o seguimento de longo prazo, considerando, assim, o acúmulo de AVAQs e custos, ao longo do tempo de vida dos pacientes. Ao longo do tempo o modelo avalia a probabilidade do paciente se manter ou descontinuar o tratamento biológico, além de sua probabilidade de morte, ajustada de acordo com sua idade (Figura 14), de acordo com a Tábua de Mortalidade, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (74) Para manter sua simplicidade, o modelo não considerou a troca de tratamento biológico.

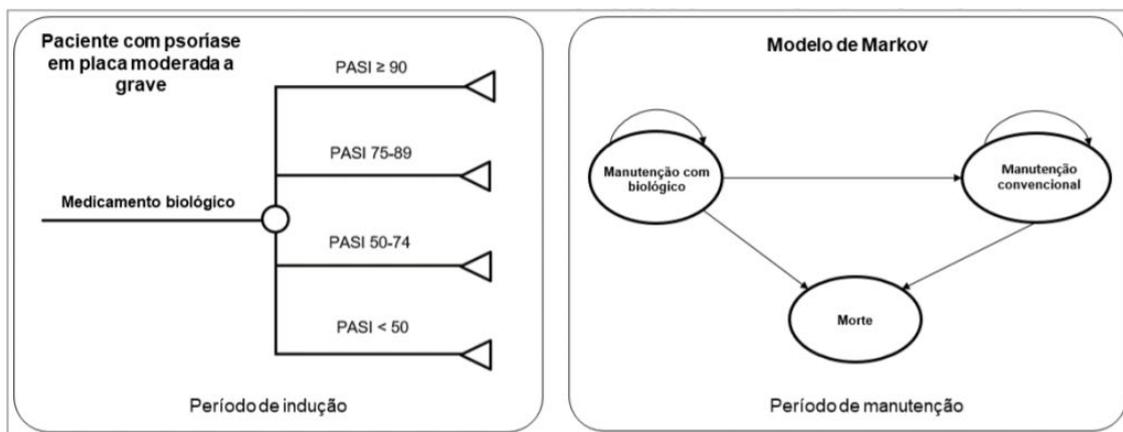


Figura 14. Representação esquemática do modelo.

6.9 Inputs clínicos

O modelo considerou uma população com idade média de 45 anos.

Os dados de eficácia (Tabela 26) utilizados no modelo foram extraídos Fahrbach *et al.*, 2021 (61), e consistiu em uma meta-análise de rede que incluiu 72 publicações reportando pelo menos um

nível de resposta PASI, entre 10 e 16 semanas, para todos os comparadores envolvidos na avaliação econômica. Vale ressaltar que, originalmente, o modelo adaptado pelo NATS-INC considerou uma meta-análise desenvolvida pelo *Institute of Clinical and Economic Review (ICER)* publicada em 2018. No entanto, optou-se por parametrizar o modelo com os dados de eficácia de Fahrbach *et al.*, 2021, por tratar-se da evidência mais recente disponível.

Tabela 26. Probabilidade de resposta por faixa de resposta PASI. (61)

Tratamento	PASI ≥90	PASI 75-89	PASI 50-74	PASI <50
Certolizumabe	0,42	0,29	0,16	0,13
Ustequinumabe	0,46	0,26	0,16	0,11
Secuquinumabe	0,67	0,20	0,10	0,03
Risanquizumabe	0,75	0,15	0,07	0,03

A probabilidade de descontinuação (Tabela 27) foi extraída da análise do ICER adotando-se as seguintes premissas:

- Medicamentos mais atuais (risanzumabe e secuquinumabe) teriam a mesma taxa de descontinuação de ustequinumabe; (75)
- A taxa de descontinuação de certolizumabe pegol foi extraída de Hendrix *et al.*, 2018. (75)

É importante ressaltar que o modelo adaptado pelo NATS-INC não modificou as probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo original. Assim, as probabilidades apresentadas na Tabela 27 mantém-se inalteradas em relação ao referido modelo.

Tabela 27. Probabilidade de descontinuação. (76)

Tratamento	Ano 1	Ano 2+
Certolizumabe	0,27	0,15
Ustequinumabe	0,16	0,05
Secuquinumabe	0,16	0,05

Risanquizumabe	0,16	0,05
-----------------------	------	------

O estudo de Chatzimichail *et al.*, 2021 (77), é um estudo recente que avaliou o tempo de descontinuação do tratamento em pacientes com psoríase em placas em uso de certolizumabe pegol, secuquinumabe e ustequinumabe, com uma taxa de descontinuação de aproximadamente 33% (n=3/9) para certolizumabe pegol.

No entanto, vale ressaltar algumas limitações que o fizeram não ser utilizados para a parametrização do modelo. Entre eles, o tamanho da amostra é uma limitação que deve ser considerada, pois conforme demonstrado por Collignon, 2014 (78), o desenvolvimento de pontuações e cortes complexos, especialmente quando os recursos são numerosos e o tamanho da amostra é baixo, pode levar a problemas de interpretação.

Avaliando ainda o estudo de Chatzimichail *et al.*, 2021 (77), os próprios autores listam importantes limitações:

- Nenhum paciente foi randomizado/pré-selecionado;
- O estudo foi monocêntrico, a artrite psoriásica era pré-requisito absoluto para o tratamento com certolizumabe pegol, ou seja, pacientes com perfil peculiar de doença, sendo assim, completamente distintos quando comparados com os pacientes em uso de secuquinumabe e ustequinumabe.

Por estes motivos justifica-se sua não utilização para parametrização do modelo econômico. Vale ressaltar, no entanto, que o parâmetro foi avaliado em análise de sensibilidade.

6.10 Dados de utilidade

Os dados de utilidade utilizados no modelo econômico basearam-se em Zimmermann *et al.*, 2016, (79) um estudo brasileiro com o *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) em uma amostra de população entre 50 e 65 anos, onde se estimou uma utilidade média de 0,86 e 0,77 para pacientes com PASI ≥ 75 e PASI < 75 , respectivamente (Tabela 28).

Tabela 28. Valores de utilidade por resposta PASI. (79)

Estado de saúde	Utilidade
-----------------	-----------

PASI ≥75	0,86
PASI <75	0,77

6.11 Uso de recursos e custos

6.11.1 Posologia e frequência de administração

A Tabela 29 apresenta a posologia dos comparadores utilizada na análise. Além da frequência de doses no primeiro ano e anos subsequentes. As posologias foram determinadas de acordo com o PCDT de psoríase de 2021. (29)

Tabela 29. Posologia e frequência de administração.

Tratamento (apresentação)	Posologia	Frequência de administração (semanas)			
		Avaliação de resposta em... (semanas) (29)	Doses até avaliação de resposta	Doses manutenção (ano 1)	Doses Manutenção (ano 2 +)
Certolizumabe* (200 mg)	Indução: 400 mg semanas 0, 2 e 4 Manutenção: 200 mg a cada 2 semanas	16	11	18	26
Ustequinumabe (45 mg)	Indução: 45 mg na semana 0 e 4 Manutenção: 45 mg a cada 12 semanas	12	2	3	5
Secuquinumabe (150 mg)	Indução: 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 Manutenção: 300 mg uma vez por mês	12	14	20	24
Risanquizumabe (75 mg)	Indução: 150 mg na semana 0 e 4 Manutenção: 150 mg a cada 12 semanas	12	4	6	10

6.11.2 Custo de aquisição de medicamentos

Os medicamentos envolvidos nesta análise, incluindo certolizumabe pegol, já se encontram incorporados ao SUS, tendo sua compra centralizada pelo Ministério da Saúde. Sendo assim, os preços utilizados na análise foram obtidos a partir do Diário Oficial da União, considerando as compras mais recentes disponíveis (o acesso foi realizado no dia 01/12/2021) (Tabela 30).

É importante ressaltar que para risanquizumabe não foram encontradas compras efetuadas pelo Ministério da Saúde. Sendo assim, foi utilizado o menor valor, para o ano de 2021, disponível no Portal de Preços do Governo Federal (Tabela 30 e Figura 15).

Os respectivos extratos de inexigibilidade de licitação podem ser vistos no ANEXO 8.

MÉDIA		MEDIANA		MENOR PREÇO										
R\$ 11.088,89		R\$ 9.026,09		R\$ 8.935,41										
QUANTIDADE DE ITENS DE COMPRA: 4													ORDENAR	Valor unitário
Opções	Identificação da Compra	Número do Item	Modalidade	Código do CATMAT	Descrição do Item	Unidade de Fornecimento	Quantidade ofertada	Valor unitário	Fornecedor	Órgão	UASG - Unidade Gestora	Data de Compra		
	00030/2021	00209	Pregão	465427	RISANQUIZUMABE	SERINGA 0,83 ML	16	R\$ 8.935,41	DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS PAMED LTDA	COMANDO DA AERONAUTICA	120195 - CENTRO DE AQUISIÇÕES ESPECÍFICAS	31/03/2021		
	00005/2021	00062	Pregão	465427	RISANQUIZUMABE	SERINGA 0,83 ML	50	R\$ 8.935,41	DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS PAMED LTDA	COMANDO DA MARINHA	765720 - HOSPITAL NAVAL MARCLIO DIAS - MM	28/04/2021		
	00020/2021	00183	Pregão	465427	RISANQUIZUMABE	SERINGA 0,83 ML	10	R\$ 9.116,77	ABBVIE FARMACEUTICA LTDA.	COMANDO DO EXERCITO	160399 - HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE PORTO ALEGRE	31/08/2021		
	00002/2021	00001	Inexigibilidade de Licitação	465427	RISANQUIZUMABE	SERINGA 0,83 ML	16	R\$ 17.367,97	ABBVIE FARMACEUTICA LTDA.	COMANDO DO EXERCITO	160223 - HOSPITAL GERAL DE CURITIBA	06/04/2021		

Figura 15. Preço unitário do risanquizumabe (Fonte: Painel de preços - <https://paineldepresos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. Acessado em: 01/12/2021).

Tabela 30. Custo de aquisição de medicamentos (ANEXO 8).

Tratamento	Apresentação	Custo unitário	Referência (80)
Certolizumabe	200 mg x 1 seringa preenchida	R\$ 491,23	Inexigibilidade de licitação N° 37/2021
Ustequinumabe	45 mg x 1 seringa preenchida	R\$ 3.920,54	Inexigibilidade de licitação N° 13/2021
Secuquinumabe	150 mg x 1 caneta aplicadora	R\$ 590,25	Inexigibilidade de licitação N° 16/2021
Risanquizumabe	80 mg x 1 seringa preenchida	R\$ 8.935,41	Painel de preços (81)

6.12 Resultados

6.12.1 Caso base

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCUI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ (Equação 1).

Os resultados de custo e efetividade foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de toda a vida, com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, e estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31. Resultados da análise de custo-utilidade.

Comparador	Custo total	Efetividade	RCUI (R\$ / AVAQ ganho)
Certolizumabe	R\$ 92.040,14	11,43	---
Risanquizumabe	R\$ 641.860,39	11,83	Menor custo e efetividade
Secuquinumabe	R\$ 102.053,43	11,82	Menor custo e efetividade
Ustequinumabe	R\$ 115.171,40	11,71	Menor custo e efetividade

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental.

Certolizumabe pegol apresentou pequena redução em efetividade quando comparado aos inibidores de interleucina. No entanto, o medicamento trouxe uma redução significativa de custos que variou entre R\$ 10 mil (vs. secuquinumabe) e R\$ 550 mil (vs. risanquizumabe), sendo o medicamento com menor custo de tratamento entre todos os comparadores.

6.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade foram atribuídas as distribuições Dirchlet, beta, gama e normal para os parâmetros de eficácia (resposta PASI), descontinuação, custo e idade inicial dos pacientes, respectivamente.

A Figura 16 apresenta o plano de custo-utilidade, enquanto a Figura 17 apresenta a análise de fronteira de custo-utilidade.

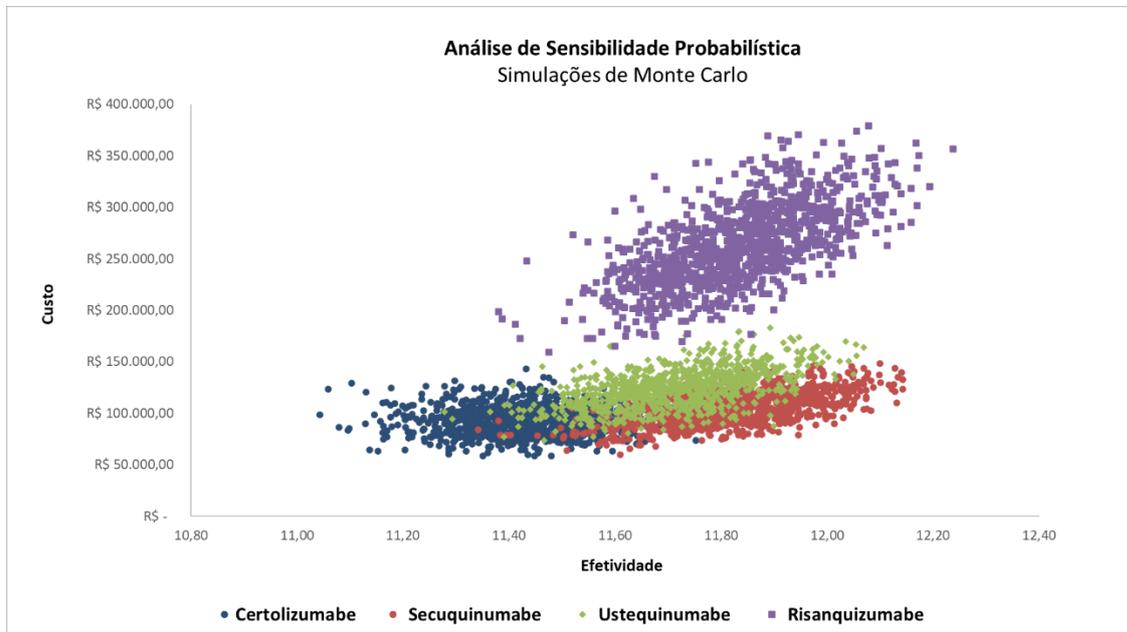


Figura 16. Plano de custo-utilidade.

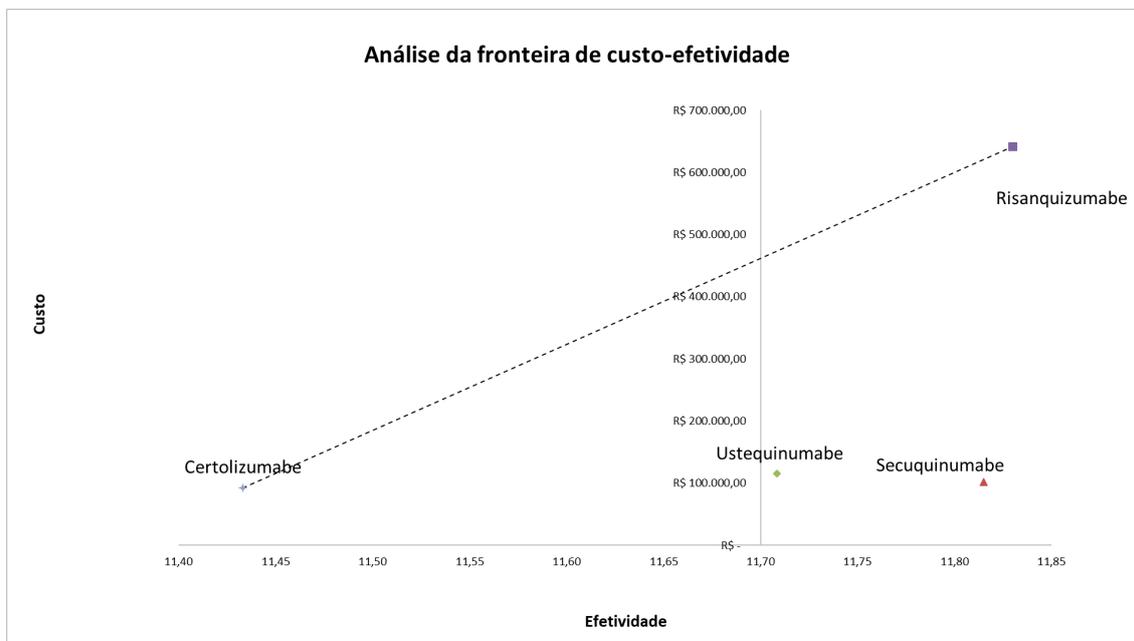


Figura 17. Fronteira de custo-utilidade.

A análise de sensibilidade probabilística ressalta a significativa redução de custo proporcionada por certolizumabe pegol em relação aos seus comparadores. A análise da fronteira de custo-utilidade reforça este resultado.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e que falharam ao adalimumabe, na perspectiva do SUS.

7.1 População elegível

A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem epidemiológica, isto é, a partir da população brasileira com idade maior ou igual a 18 anos, excluindo-se aqueles com acesso a planos de saúde, aplicou-se uma sequência de dados epidemiológicos com o objetivo de se estimar a população elegível ao tratamento em 2021. A partir deste número, aplicou-se a taxa de crescimento populacional da população brasileira, adulta, para estimar a população elegível no período entre 2022 e 2026.

A Tabela 32 apresenta o funil epidemiológico utilizado, enquanto a Tabela 33 apresenta a projeção para o período entre 2022 e 2026.

Tabela 32. Funil epidemiológico.

Parâmetro	Valor	Referência
População brasileira (18+)	156.921.269	(82)
Taxa de cobertura de planos de saúde	25%	(83)
População com psoríase	1,3%	(3)
Psoríase moderada a grave	20,0%	(84)
Falha a fototerapia	27,0%	(85)

Falha a agentes sistêmicos tradicionais	24,8%	(85)
Falha a adalimumabe	27,0%	(86)
População elegível (2021)	5.532	Calculado

Tabela 33. Projeção da população elegível (2022-2026).

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026
Taxa de crescimento da população (adultos) (82)	1,1%	1,0%	1,0%	0,9%	0,9%
População elegível	5.592	5.650	5.707	5.759	5.810

Assim, no primeiro ano após a incorporação de certolizumabe pegol haveria 5.592 pacientes elegíveis a iniciar o tratamento com o medicamento, chegando a 5.810 no quinto ano após a incorporação.

É importante ressaltar que, apesar de incorporados, secuquimumabe e ustequimumabe tem uma história recente no SUS, sendo o primeiro incorporado em 2019 e o segundo em 2020. Já o risanquizumabe foi incorporado apenas no início de 2021 e ainda não possui procedimento registrado na tabela SIGTAP. Dessa forma, uma projeção assertiva para a população elegível não foi possível pelo método de demanda aferida. No entanto, o número apresentado na Tabela 33 é condizente com o DATASUS, que apresentou um total de 5.406 pacientes em tratamento da psoríase com ustequimumabe e secuquimumabe no ano de 2021. Sendo assim, pode-se afirmar que a projeção é adequada a realidade do SUS.

7.2 Participação de mercado

A partir de análise do DATASUS pode-se observar que, em 2021, ambos os inibidores de interleucina (ustequimumabe e secuquimumabe) dividiam o mercado ao meio. Assim, para o cenário de referência considerou-se que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (risanzumabe, ustequimumabe e secuquimumabe) teriam a mesma participação de mercado (aproximadamente 33%; Tabela 34). Já no cenário projetado, com a incorporação de certolizumabe pegol, se assumiu que o medicamento ganharia o mercado progressivamente até

atingir a mesma participação de seus comparadores (25%) no quinto ano após a incorporação (Tabela 35).

Tabela 34. Participação de mercado – Cenário referência.

	2022	2023	2024	2025	2026
Certolizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Risanquizumabe	33%	33%	33%	33%	33%
Secuquinumabe	33%	33%	33%	33%	33%
Ustequinumabe	33%	33%	33%	33%	33%

Tabela 35. Participação de mercado – Cenário projetado.

	2022	2023	2024	2025	2026
Certolizumabe	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Ixequizumabe	31,7%	30,0%	28,3%	26,7%	25,0%
Secuquinumabe	31,7%	30,0%	28,3%	26,7%	25,0%
Ustequinumabe	31,7%	30,0%	28,3%	26,7%	25,0%

7.3 Custos de tratamento

Os custos de tratamento (Tabela 36) foram extraídos diretamente do modelo econômico, de acordo com o ano de tratamento em que o paciente se encontra.

Tabela 36. Custo anual de tratamento de acordo com o ano de acompanhamento.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Certolizumabe	R\$ 11.704	R\$ 9.085	R\$ 8.185	R\$ 7.372	R\$ 6.638
Risanquizumabe	R\$ 83.618	R\$ 63.556	R\$ 57.264	R\$ 51.578	R\$ 46.440
Secuquinumabe	R\$ 18.553	R\$ 9.835	R\$ 8.861	R\$ 7.981	R\$ 7.186

Ustequinumabe	R\$ 17.261	R\$ 11.254	R\$ 10.140	R\$ 9.133	R\$ 8.224
---------------	------------	------------	------------	-----------	-----------

7.4 Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário considerou a população elegível, participação de mercado e custos por ano de tratamento, conforme apresentado nas seções 7.1, 7.2 e 7.3.

A Tabela 37 apresenta o resultado da análise de impacto orçamentário.

Tabela 37. Impacto orçamentário (em R\$).

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Projetado	214.760.569	150.030.354	132.519.965	117.237.473	103.943.891	718.492.253
Referência	222.619.223	160.103.531	146.039.383	133.199.002	121.548.562	783.509.701
Incremental	-7.858.653	-10.073.177	-13.519.418	-15.961.530	-17.604.670	-65.017.448

Assim, no primeiro ano de incorporação, certolizumabe pegol irá proporcionar uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 8 milhões. Já em cinco anos, a economia total estimada atingiria R\$ 65 milhões.

7.4.1 Análise de sensibilidade

Os seguintes parâmetros foram avaliados em análise de sensibilidade:

- **Cobertura de planos de saúde:** entre 24% e 26%; (premissa)
- **Prevalência de psoríase:** 1,1% e 1,51%; (3)
- **Falha a adalimumabe:** 10% e 44%. (86)

Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade foram selecionados mediante a existência de um intervalo de variação presente na literatura. Uma vez que a taxa de falha a adalimumabe apresenta uma variação bastante ampla e, frente ao caráter linear da definição da população elegível, considera-se que variação deste parâmetro cobre de maneira suficiente a possível variação dos demais parâmetros.

Os resultados da análise de sensibilidade foram expressos como o impacto incremental no primeiro ano e o total acumulado em 5 anos para os limites inferiores (Tabela 38) e superiores (Tabela 39) propostos.

Tabela 38. Análise de sensibilidade (em R\$) – Limite inferior.

Parâmetro	Ano 1	Acumulado em 5 ano
Cobertura de planos de saúde – 24%	-7.963.435	-65.884.347
Prevalência de psoríase – 1,10%	-6.649.630	-55.014.763
Falha a adalimumabe – 10%	-2.910.612	-24.080.536

Tabela 39. Análise de sensibilidade (em R\$) – Limite superior.

Parâmetro	Ano 1	Acumulado em 5 ano
Cobertura de planos de saúde – 26%	-7.753.871	-64.150.548
Prevalência de psoríase – 1,51%	-9.128.128	-75.520.266
Falha a adalimumabe – 44%	-12.806.694	-105.954.359

O resultado da análise de sensibilidade sugere que o parâmetro de maior impacto na análise é a taxa de falha a adalimumabe, pois implica no aumento significativo da população elegível. A análise sugere que a economia proporcionada, em 5 anos, pela incorporação de certolizumabe pegol para pacientes que falham a primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase em placas moderada a grave pode variar entre R\$ 24 milhões e R\$ 106 milhões.

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS

Cimzia® (certolizumabe pegol) é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) primeiramente em 2011, e com registro atualizado em 2017 (número de registro 123610087). (43,44) No FDA e na EMA, Cimzia® (certolizumabe pegol) possui registro desde 2008 e 2009, respectivamente. (46,47)

Ainda, agências de ATS internacionais do Reino Unido, Canadá e Austrália avaliaram o uso de Cimzia® (certolizumabe pegol) para o tratamento de pacientes com psoríase em placas (Tabela 40). (87–89)

Tabela 40. Status de avaliação das agências de ATS. (87–89)

País	Status de incorporação	Indicação
Austrália	Não incorporado	Pacientes adultos com psoríase em placas
Canadá	Incorporado	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave candidatos a terapia sistêmica
Reino Unido	Incorporado	Pacientes adultos com psoríase em placas grave não respondedores de terapia sistêmica

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg e que falharam ao adalimumabe foi avaliada por meio de uma revisão sistemática. Foram incluídos nove artigos, todos revisões sistemáticas com meta-análise (56–64).

De uma forma geral, nas revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a eficácia, certolizumabe pegol não diferiu significativamente de ustequinumabe para os desfechos PASI, PGA 0/1, QV. Entretanto, as comparações com outros anti-IL, risanquizumabe e secuquinumabe, certolizumabe não foi capaz de alcançar superioridade estatística. (56–61,64) É importante destacar que as comparações conduzidas de forma indireta por essas revisões sistemáticas com meta-análise incluem medicamentos que apesar de biológicos, apresentam mecanismos de ação diferentes, como é o caso dos anti-TNF (classe de certolizumabe pegol) e os inibidores de IL, o que sugere cautela na comparação dessas tecnologias. Essa última classe é a mais moderna, sendo considerada a melhor em termos de eficácia e segurança. (56–61,64) Apesar da diferença entre as classes, certolizumabe pegol ainda mostra-se similar ao ustequinumabe que também é um anti-IL. (51)

Para chegar a uma comparação indireta mais factível seria necessário comparar estes mecanismos de ação de acordo com sua classe terapêutica (anti-TNFs e anti-IL), pois como descrito na literatura que esses fármacos atuam em diferentes fases da fisiopatologia da psoríase, fato este que confere desfechos clínicos diferentes para cada classe. (90)

Apesar de não ser o objetivo desta revisão sistemática comparar certolizumabe a outros anti-TNF, quando focamos apenas em fármacos dessa classe, é possível observar que certolizumabe pegol é um dos que apresenta maior probabilidade de alcançar desfechos PASI, como indicado por Fahrbach *et al.*, 2021 (61). Tal achado corrobora com os ECRs, que também incluíram pacientes previamente tratados com agentes anti-TNF, em que certolizumabe pegol mostrou-se significativamente superior ao etanercepte (um anti-TNF) em termos de eficácia. (66,70,72)

No ECR, certolizumabe pegol 400 mg levou a uma proporção de pacientes alcançando PASI 75 significativamente maior que etanercepte. A superioridade estatística de certolizumabe pegol 400 mg, ainda que numérica já que não foram realizadas comparações estatísticas, frente a etanercepte também foi observada para os desfechos PGA 0/1 e PASI 90. Já certolizumabe pegol

200 mg não diferiu significativamente de etanercepte para PASI 75, apesar de apresentar resultados numericamente superiores. (66,70,72)

Em termos de segurança, não foram reportadas diferenças significativas entre certolizumabe pegol em dose de 200 mg, 400 mg ou em análise agrupada das doses frente aos comparadores para suspensão do tratamento por EA, EAs graves e qualquer EA. (57,58,64) Ainda, em uma meta-análise específica para avaliar o risco de EAs cardiovasculares maiores entre diferentes biológicos frente ao placebo, não foram reportadas diferenças significativas nem para certolizumabe pegol, nem para seus comparadores. (62)

Em resumo, tais achados indicam que certolizumabe pegol possui certa equivalência em termos de eficácia a ustekinumabe, um fármaco de uma classe mais moderna e considerada mais eficaz. Além disso, possui um perfil de segurança tão gerenciável quanto de seus comparadores, o que indica que são similares também em termos de segurança. Destaca-se ainda que certolizumabe pegol mostrou-se um medicamento seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave em análises em até três anos, segundo dados adicionais que avaliaram este fármaco isoladamente. (70,72)

A qualidade da evidência incluída foi considerada moderada. Uma vez que se julgou que as populações incluídas nos estudos não são específicas para pacientes com <90 kg e que receberam tratamento prévio com adalimumabe, o que se caracteriza como evidência indireta e justifica a redução da qualidade em um nível.

Já a avaliação econômica, em conformidade com os achados clínicos da revisão sistemática, sugere que certolizumabe pegol, no tratamento da psoríase, na população de interesse deste dossiê, apresenta-se como uma alternativa ligeiramente inferior em termos de efetividade, porém, com ganhos econômicos significativos. Estes resultados indicam que o medicamento é capaz de produzir uma redução de custo de até R\$ 500 mil por paciente. Como consequência disso, a análise de impacto orçamentário projetou uma economia de recursos que varia entre R\$ 24 e R\$ 106 milhões acumulados em cinco anos.

É importante destacar o lugar de certolizumabe pegol na terapia de pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Esse fármaco é o único imunobiológico peguilado, monovalente (apenas um fragmento Fab') e com a ausência da porção do fragmento cristalizável (Fc) do anticorpo. Tais modificações moleculares melhoram o perfil farmacocinético do medicamento, ao prolongar a meia-vida - o que permite a administração de uma dose subcutânea a cada duas semanas, aumenta a permeabilidade - maior concentração de fármaco no tecido inflamado,

melhora a solubilidade, diminui a imunogenicidade e formação de anticorpos neutralizantes, e também possui melhor perfil de toxicidade. (8,10) Tais características, além de promover a comodidade posológica, permite que, conforme descrito em bula, certolizumabe pegol seja utilizado de forma seguro por gestantes. Isso porque, em estudos conduzidos em grávidas e lactantes, esse fármaco mostrou pouca ou nenhuma passagem transplacentária e risco mínimo de passagem para o leite materno. (8,9,13) Ainda, conforme mencionado, certolizumabe pegol é um dos melhores anti-TNFs disponíveis. (56–64,66) Importante também avaliar o espectro de eficácia conferida pelos medicamentos biológicos, pois é sabido que pacientes com psoríase tem uma chance aumentada em desenvolver outras doenças autoimunes crônicas, tais como doença de Crohn, espondiloartrite axial, artrite psoriásica, dentre outras. Neste quesito, certolizumabe pegol tem aprovação todas essas condições autoimunes citadas e com a mesma posologia. Isso permite o manejo concomitante das doenças, o que não ocorre com outros fármacos, como o adalimumabe, que necessita de doses muito maiores para certas indicações. (11,12)

Ainda, os inibidores de IL-17A, além de não ter eficácia aprovada, tem em bula, uma contraindicação para seu uso em pacientes com histórico de doença de Crohn. (53) Já os inibidores de IL-23, não tem eficácia comprovada e aprovada para espondiloartrite axial, desta forma, se o um paciente de psoríase cursar para uma espondiloartrite associada, esta condição não será tratada com essa classe de medicamentos biológicos. (91)

Nesse cenário, conclui-se que Cimzia® (certolizumabe pegol) é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes acima de 18 anos e peso inferior à 90kg e que falharam ao adalimumabe, representando uma importante alternativa para esses pacientes no contexto do SUS.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria Conjunta nº18, de 14 de outubro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2021. p. 76.
3. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;1–2.
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(19):1945–60.
5. Lopes N, Dias LLS, Azulay-Abulafia L, Oyafuso LKM, Suarez MV, Fabricio L, et al. Humanistic and Economic Impact of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Brazil. *Adv Ther*. 2019;36(10):2849–65.
6. Kovitwanichkanont T, Chong AH, Foley P. Beyond skin deep: addressing comorbidities in psoriasis. *Med J Aust*. 2020;212(11):528–34.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2019.
8. Rutkowski D, Chinoy H, Warren RB. The Potential Benefits of Certolizumab Pegol in Patients with Concurrent Psoriatic Arthritis and Chronic Plaque Psoriasis: A Case Series and Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2019;9(2):373–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0290-5>
9. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs* [Internet]. 2020;34(2):235–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00416-z>
10. Tirelli LL, Luna PC, Cristina E, Larralde M. Psoriasis and pregnancy in the biologic era, a feared scenario. What do we do now? *Dermatol Ther*. 2019;32(6):1–3.
11. Abbvie Farmacêutica Ltda. Humira (adalimumabe) [Bula]. São Paulo; 2021.
12. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015 Feb;90(1):9–20. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000100009&lng=en&tlng=en
13. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(1):43–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.056>
14. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, Reynolds NJ, Smith CH, Lunt M, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;1–9.
15. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*

- [Internet]. 2011 Jul;65(1):137–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962210021730>
16. Armstrong AW. Psoriasis. *JAMA dermatology*. 2017;153(9):1.
 17. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*. 2008;217(2):169–72.
 18. World Health Organization (WHO). *Global Report on psoriasis*. Geneva: WHO Press; 2016. 36 p.
 19. Papadimitropoulos M, Romiti R, Guerra M, Vorstenbosch E, Brnabic A, Haynes G, et al. Burden of Disease for Psoriasis In Argentina, Brazil, Colombia and Mexico. *Value Heal* [Internet]. 2017 Oct;20(9):A891. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301517330127>
 20. Christophers E, Metzler G, Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):59–65.
 21. Torres T, Filipe P. Interleukin-17 as a therapeutic target in psoriasis. *Acta Med Port*. 2014;27(2):252–8.
 22. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1–28.
 23. Hamdy M, Omar G, Elshereef RR, Ellaban AS, Amin M. Early detection of spondyloarthropathy in patients with psoriasis by using the ultrasonography and magnetic resonance image. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2015 Mar 9;2(1):10–5. Available from: <https://eurjrheumatol.org//en/early-detection-of-spondyloarthropathy-in-patients-with-psoriasis-by-using-the-ultrasonography-and-magnetic-resonance-image-132743>
 24. Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med*. 2018;1–20.
 25. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [Internet]. 2018;36(1):21–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.005>
 26. Andersson AM, Skov L, Thyssen JP, Egeberg A. Update on Comorbidities in Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(2):129–36.
 27. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2018 Dec 1;154(12):1417. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2018.3631>
 28. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). *Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 - Guias de avaliação e tratamento*. 2020.
 29. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase: Relatório de recomendação*. 2021. p. 115.
 30. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369.
 31. Psoriasis C, Addendum G. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):375–431.

32. Kurizky PS, Martins GA, Carneiro JN, Gomes CM, Maria L. Life in Female Patients With Psoriasis *. 2018;93(6):801–6.
33. Brezinski EA, Dhillon JS AA. Economic Burden of Psoriasis in the United States: a Systematic Review. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):651–8.
34. Ferreira C, DiBonaventura M, Tang B, Rufino C, Manfrin D. Economic Burden Of Psoriatic Patients In The Brazilian Health System. *Value Heal*. 2014 May;17(3):A226.
35. Romiti R, Carvalho AVE de, Duarte G V. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2021 Sep; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059621002154>
36. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. Vol. 22, *BioDrugs*. 2008. p. 315–29.
37. Weir N, Athwal D, Brown D, Foulkes R, Kollias G, Nesbitt A, et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab ϕ fragment anti-tumor necrosis factor- γ monoclonal antibodies. *Therapy* [Internet]. 2006 Jul;3(4):535–45. Available from: <https://www.future-drugs.com/doi/abs/10.1586/14750708.3.4.535>
38. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2001;40(7):539–51. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200140070-00005>
39. Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal-Fetal Transport of Immunoglobulin G and Its Subclasses During the Third Trimester of Human Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 1994 Aug;32(1):8–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0897.1994.tb00873.x>
40. UCB Biopharma. Cimzia[®] (cetolizumabe pegol) - [Bula]. 2021.
41. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1399–407.
42. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;77(2):228–33.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária a Nacional de Vigilância Sanitária. Registro Anvisa: Cimzia (certolizumabe pegol) [Internet]. 2017. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351201455201558/?nomeProduto=cimzia>
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro Anvisa: Cimzia (certolizumabe pegol) [Internet]. 2011. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351158968201057/?nomeProduto=cimzia>
45. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consulta ANVISA - Cimzia [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351201455201558/?nomeProduto=cimzia>
46. European Medicines Agency (EMA). Cimzia[®] (certolizumab pegol) - [Bula]. 2021.

47. US Food and Drug administration (FDA). Cimzia® (certolizumab pegol) - [Bula]. 2019.
48. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2011 Apr;5(2):157–61. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2010.11.001>
49. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(4):1029–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>
50. European Dermatology Forum. Recommendations. 2021. p. 1–7.
51. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. STELARA® (ustequinumabe) [Bula]. 2021. p. 140.
52. Abbvie Farmacêutica Ltda. SKYRIZI® (risanquizumabe) [Bula]. 2021. p. 20.
53. Novartis Biociências SA. Cosentyx® (secuquinumabe) [Bula]. 2021. p. 128.
54. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
55. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
56. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohrt A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS One*. 2019 Aug 14;14(8):e0220868.
57. Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, Manounah L, Burden AD, Coates LC, et al. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 Oct 9;183(4):638–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19325>
58. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *CCochrane Database Syst Rev*. 2020;(1):CD011535.
59. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2020;10(1):73–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00337-y>
60. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2021 Jun;11(3):885–905. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00511-1>
61. Fahrbach K, Sarri G, Phillippo DM, Neupane B, Martel SE, Kiri S, et al. Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2021 Sep 22; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00602-z>
62. Nartowicz S, Jakielska E, Priadka M, Adamski Z, Ratajczak P, Kus K. How current biologic

therapies affect the risk of major adverse cardiovascular events in patients with plaque psoriasis? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Dermatology Allergol* [Internet]. 2020;37(6):986–94. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/ada.2020.102121>

63. Shear NH, Betts KA, Soliman AM, Joshi A, Wang Y, Zhao J, et al. Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Sep;85(3):572–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.057>
64. Xu S, Gao X, Deng J, Yang J, Pan F. Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta-analysis. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2021 Jan 30;19(1):47–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14308>
65. Esposito M, Carubbi F, Giunta A, Alunno A, Giacomelli R, Fagnoli MC. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis [Internet]. Vol. 16, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor & Francis; 2020. 119–128 p. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1713754>
66. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguët V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 Aug;79(2):266-276.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.013>
67. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab ζ certolizumab pegol: Results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):180–90.
68. Jabbar-lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Firouz M, Mustapa M, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.009>
69. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(3):258–69.
70. Blauvelt A, Paul C, van de Kerkhof P, Warren RB, Gottlieb AB, Langley RG, et al. Long-term safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis: pooled analysis over 3 years from three phase III, randomized, placebo-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):640–51.
71. Warren RB, Lebwohl M, Sofen H, Piguët V, Augustin M, Brock F, et al. Three-year efficacy and safety of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: Results from the randomized phase 3 CIMPACT trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021;2.
72. Curtis JR, Mariette X, Gaujoux-Viala C, Blauvelt A, Kvien TK, Sandborn WJ, et al. Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease: A pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials. *RMD Open*. 2019;5(1):1–14.
73. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

74. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua de mortalidade [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
75. Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Dec;24(12):1210–7.
76. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Draft Evidence Report: Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Condition Update. 2018;(July). Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Psoriasis_Update_Draft_Report_04272018.pdf
77. Chatzimichail G, Günther J, Ständer S, Thaçi D. Drug survival of secukinumab, ustekinumab, and certolizumab pegol in psoriasis: a 2-year, monocentric, retrospective study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2021 Jan 11;1–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2020.1854428>
78. Collignon O. Methodological issues in the design of a rheumatoid arthritis activity score and its cut-offs. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul;221.
79. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: A population-based survey. *Rev Bras Psiquiatr*. 2017;39(1):62–8.
80. Imprensa Nacional (Brasil). Diário Oficial da União [Internet]. Diário Oficial da União. [cited 2015 Feb 7]. Available from: <http://portal.in.gov.br/>
81. Ministério do Planejamento. Orçamento e Gestão (Brasil). Painel de Preços [Internet]. 2019. Available from: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
82. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2018 [Internet]. 2018 [cited 2014 Jun 14]. Available from: http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
83. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet [Internet]. 2021. Available from: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>
84. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jan 9; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011535.pub3>
85. Dermatologia DE, Takahashi MDF. Consenso Brasileiro de Psoríase. 2012.
86. Lin P-T, Wang S-H, Chi C-C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):16068. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34293-y>
87. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) - CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA — UCB CANADA INC.). 2019. p. 10.
88. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - CERTOLIZUMAB PEGOL, Injection 200 mg in 1 mL pre-filled syringe/pen, Cimzia®, UCB Australia Proprietary Limited. 2019. p. 10.

89. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis - Technology appraisal guidance [TA574] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta574/chapter/1-Recommendations>
90. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii30-6.
91. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. TREMFYA® (guselcumabe) [Bula]. 2020.
92. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
93. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, et al. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2015 Oct 28;38(10):869–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-015-0336-2>
94. Carubbi F, Fidanza R, Palmieri M, Ventura A, Tambone S, Cipriani P, et al. Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019;31(7):692–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2019.1605143>
95. Torres T, Barcelos A, Filipe P, Fonseca JE. A Systematic Review With Network Meta-Analysis of the Available Biologic Therapies for Psoriatic Disease Domains. *Front Med* [Internet]. 2021 Jan 15;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.618163/full>
96. Yasmeeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LÅ, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2020;0(0):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1743811>
97. Mrowietz U, Warren RB, Leonardi CL, Saure D, Petto H, Hartz S, et al. Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values $\leq 1, 2, 3$ or 5 derived from a statistical conversion method. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2021 May 15;35(5):1161–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17130>

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – CIMZIA®

(Em anexo)

ANEXO 2. PREÇO - CIMZIA®

(Em anexo)

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas (1).

	Sawyer, 2019 (56)		Mahil, 2020 (57)		Warren 2020 (59)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(x) Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:
	() Não	(x) População	() Não	(x) População	() Não	(x) População
		(x) Intervenção		(x) Intervenção		(x) Intervenção
		(x) Grupo comparador		(x) Grupo comparador		(x) Grupo comparador
	(x) Desfecho		(x) Desfecho		(x) Desfecho	
	Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):	
	() Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento		(x) Tempo de seguimento	
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:
	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	(x) Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?
	() Não	(x) Pergunta de pesquisa da revisão	() Não	(x) Pergunta de pesquisa da revisão	(x) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão
		(x) Estratégia de busca		(x) Estratégia de busca		() Estratégia de busca
		(x) Avaliação do risco de viés		(x) Avaliação do risco de viés		() Avaliação do risco de viés
		Para sim?		Para sim?		Para sim?
		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:
		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e
		() Um plano para investigar causas de		() Um plano para investigar causas de		() Um plano para investigar causas de

		heterogeneidad e		heterogeneidad e		heterogeneidad e
		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): () Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) () Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca () Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/

Consultou especialistas na área

(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

Consultou especialistas na área

() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

Consultou especialistas na área

() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

() Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	() Sim	Se sim, um dos seguintes:
	() Não	(x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Não	(x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Não	() pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor

6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	() Sim	Se sim, um dos seguintes:
	() Não	(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa	() Não	(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa	(x) Não	() Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa

		concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	() Sim	Para Sim parcial:	(x) Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:
	(x) Sim parcial () Não	(x) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão	() Sim parcial () Não	(x) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão	() Sim parcial (x) Não	() Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão
		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: (x) Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	(x) Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
	() Sim parcial () Não	(x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos	(x) Sim parcial () Não	(x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos	(x) Sim parcial () Não	(x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Descreveram população em detalhes (x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)

(x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)

() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)

() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)

(x) Descreveram o cenário do estudo

() Descreveram o cenário do estudo

() Descreveram o cenário do estudo

(x) Tempo de seguimento

() Tempo de seguimento

() Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	(x) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	(x) Sim parcial	(x) Alocação não oculta, e	() Sim parcial	(x) Alocação não oculta, e	() Sim parcial	() Alocação não oculta, e
	() Não	(x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Não	(x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	(x) Não	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)
	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados		() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados		() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	
	Ensaios clínicos não-randomizados		Ensaios clínicos não-randomizados		Ensaios clínicos não-randomizados	
	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
	() Sim Parcial	() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente e randomizada, e	() Sim Parcial	(x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente e randomizada, e	() Sim Parcial	() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente e randomizada, e
	(x) Não	() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	(x) Não	(x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	(x) Não	() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados		() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados		() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	
		Ensaios Clínicos não-randomizados		Ensaios Clínicos não-randomizados		Ensaios Clínicos não-randomizados

	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	<input type="checkbox"/> De confusão, e		<input type="checkbox"/> De confusão, e		<input type="checkbox"/> De confusão, e
	<input type="checkbox"/> De viés de seleção		<input type="checkbox"/> De viés de seleção		<input type="checkbox"/> De viés de seleção
	Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e
	<input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		<input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		<input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico

10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim:	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim:	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim:
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.

11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	ECR	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	ECR	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	ECR
	<input type="checkbox"/> Não	Para Sim:	<input type="checkbox"/> Não	Para Sim:	<input type="checkbox"/> Não	Para Sim:
	<input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	<input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	<input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
		<input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica		<input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica		<input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica

<p>ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidad e, se presentes.</p> <p>(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidad e.</p>	<p>ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidad e, se presentes.</p> <p>(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidad e.</p>	<p>ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidad e, se presentes.</p> <p>() E investigou as causas de qualquer heterogeneidad e.</p>
<p>Ensaio clínico não-randomizado</p> <p>Para Sim:</p> <p>() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidad e, se presentes.</p> <p>() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram</p>	<p>Ensaio clínico não-randomizado</p> <p>Para Sim:</p> <p>() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidad e, se presentes.</p> <p>() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram</p>	<p>Ensaio clínico não-randomizado</p> <p>Para Sim:</p> <p>() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidad e, se presentes.</p> <p>() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram</p>

		estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
--	--	---	--	---	--	---

12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	(x) Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:
	() Não	(x) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.	() Não	(x) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.	(x) Não	() incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.
	() Não foi conduzida meta-análise	() OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	() Não foi conduzida meta-análise	() OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	() Não foi conduzida meta-análise	() OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	(x) Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:
	() Não	(x) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés	() Não	(x) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés	(x) Não	() incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés
		() OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		() OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		() OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.

14- Os autores da revisão	(x) Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:
	() Não		(x) Não		(x) Não	

<p>forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</p>	<p><input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade e significativa nos resultados</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade e estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade e nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>	<p><input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade e significativa nos resultados</p> <p><input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade e estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade e nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>	<p><input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade e significativa nos resultados</p> <p><input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade e estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade e nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>
--	--	---	---

<p>15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim:</p> <p><input type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim:</p> <p><input type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.</p>
---	---	---	---	--	---	---

<p>16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento o que eles receberam para condução da revisão?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>	<p>Para SIM:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU</p> <p><input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>	<p>Para SIM:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU</p> <p><input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>	<p>Para SIM:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU</p> <p><input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.</p>
--	--	--	--	--	---	--

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (92)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas (2).

	Armstrong, 2021 (60)		Fahrbach, 2021 (61)		Shear, 2021 (64)		Xu, 2021 (64)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho
		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento		Opcional (recomendado): (x) Tempo de seguimento		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento		Opcional (recomendado): (x) Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes ? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca () Avaliação	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes ? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca () Avaliação	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes ? (x) Pergunta de pesquisa da revisão (x) Estratégia de busca (x) Avaliação	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes ? (x) Pergunta de pesquisa da revisão (x) Estratégia de busca (x) Avaliação

protocolo?		do risco de viés						
		Para sim?		Para sim?		Para sim?		Para sim?
		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:
		<input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		<input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		<input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		<input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e
		<input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade		<input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade		<input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade		<input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade
		<input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo		<input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo		<input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo		<input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo

3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:
		<input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR		<input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR		<input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR		<input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR
		<input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente		<input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente		<input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente		<input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente

		ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisar am pelo menos 2 bases de dados (relevant e para pergunta de pesquisa) () Fornecer am palavra-chave e/ou estratégia de busca () Justificar am limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisar am pelo menos 2 bases de dados (relevant e para pergunta de pesquisa) (x) Fornecer am palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificar am limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisar am pelo menos 2 bases de dados (relevant e para pergunta de pesquisa) (x) Fornecer am palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificar am limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisar am pelo menos 2 bases de dados (relevant e para pergunta de pesquisa) (x) Fornecer am palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificar am limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de

referências/bibliografia dos estudos incluídos			
() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/Consulto especialistas na área	() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/Consulto especialistas na área	(x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/Consulto especialistas na área	() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/Consulto especialistas na área
() Onde relevante	() Onde relevante	(x) Onde relevante	() Onde relevante
' buscaram por literatura cinzenta			
(x) Conduzir am busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	(x) Conduzir am busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	(x) Conduzir am busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	() Conduzir am busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata ?	() Sim	Se sim, um dos seguintes :	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes :	() Sim	Se sim, um dos seguintes :	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes :
	(x) Não	() pelo menos dois revisores independentemente e concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir	() Não	(x) pelo menos dois revisores independentemente e concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir	(x) Não	() pelo menos dois revisores independentemente e concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir	() Não	(x) pelo menos dois revisores independentemente e concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir
		() OU dois revisores						

		selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
--	--	---	--	---	--	---	--	---

6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata ?	() Sim	Se sim, um dos seguintes :	() Sim	Se sim, um dos seguintes :	() Sim	Se sim, um dos seguintes :	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes :
	(x) Não	() Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Não	() Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Não	() Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Não	(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor

7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificar as exclusões?	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim parcial:						
	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Fornecer am uma lista de todos os estudos potencial mente relevante s que foram lidos no formato de texto completo , mas excluídos da revisão	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Fornecer am uma lista de todos os estudos potencial mente relevante s que foram lidos no formato de texto completo , mas excluídos da revisão	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Fornecer am uma lista de todos os estudos potencial mente relevante s que foram lidos no formato de texto completo , mas excluídos da revisão	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Fornecer am uma lista de todos os estudos potencial mente relevante s que foram lidos no formato de texto completo , mas excluídos da revisão
	<input checked="" type="checkbox"/> Não		<input checked="" type="checkbox"/> Não		<input checked="" type="checkbox"/> Não		<input checked="" type="checkbox"/> Não	
		Para Sim, deve ter também:						
		<input type="checkbox"/> Justificar am a exclusão da revisão de casa estudo potencial mente relevante		<input type="checkbox"/> Justificar am a exclusão da revisão de casa estudo potencial mente relevante		<input type="checkbox"/> Justificar am a exclusão da revisão de casa estudo potencial mente relevante		<input type="checkbox"/> Justificar am a exclusão da revisão de casa estudo potencial mente relevante

8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
	<input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial	<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população	<input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial	<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Descreveram população	<input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Descreveram população
	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Descreveram intervenções	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções
		<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparações		<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparações		<input type="checkbox"/> Descreveram comparações		<input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparações

(x) Descreve ram desfechos	(x) Descreve ram desfechos	() Descreve ram desfechos	(x) Descreve ram desfechos
(x) Descreve ram os desenhos de estudos	(x) Descreve ram os desenhos de estudos	() Descreve ram os desenhos de estudos	(x) Descreve ram os desenhos de estudos
Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :
() Descreve ram população em detalhes			
() Descreve ram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreve ram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreve ram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreve ram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
() Descreve ram compara dores em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreve ram compara dores em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreve ram compara dores em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreve ram compara dores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
() Descreve ram o cenário do estudo			
() Tempo de seguimento			

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
	() Sim	Para Sim	(x) Sim	Para Sim	() Sim	Para Sim	() Sim	Para Sim
	() Sim parcial	Parcial, deve ser avaliado	() Sim parcial	Parcial, deve ser avaliado	() Sim parcial	Parcial, deve ser avaliado	() Sim parcial	Parcial, deve ser avaliado
	(x) Não	RoB de:	() Não	RoB de:	(x) Não	RoB de:	(x) Não	RoB de:
	() Incluído somente ensaios clínicos	() Alocação não oculta, e	() Incluído somente ensaios clínicos	(x) Alocação não oculta, e	() Incluído somente ensaios clínicos	() Alocação não oculta, e	() Incluído somente ensaios clínicos	() Alocação não oculta, e
	não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos	não randomizados	(x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos	não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos	não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos
	() Sim	() Sim						
	() Sim Parcial	() Sim Parcial	() Sim Parcial	() Sim Parcial	() Sim Parcial	() Sim Parcial	() Sim Parcial	() Sim Parcial
	(x) Não	(x) Não						
	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes :
		() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e		(x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e		() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e		() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
		() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um		(x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um		() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um		() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um

desfecho específico	análises de um desfecho específico	desfecho específico	de um desfecho específico
Ensaio Clínicos não-randomizados	Ensaio Clínicos não-randomizados	Ensaio Clínicos não-randomizados	Ensaio Clínicos não-randomizados
Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
() De confusão, e () De viés de seleção	() De confusão, e () De viés de seleção	() De confusão, e () De viés de seleção	() De confusão, e () De viés de seleção
Para Sim, deve ser avaliado também RoB:			
() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico

10- Os autores da revisão relataram as fontes de	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para
---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---

financia mento para os estudos incluídos na revisão?	estudos individuai s incluídos na revisão. Nota: Relatand o que os revisores procurara m essas informaç ões, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.			
---	---	---	---	---

11- Se a meta- análise foi realizada , os autores da revisão utilizara m métodos apropria dos para combina ção de resultad os?	(x) Sim	ECR						
	() Não	Para Sim:						
	() Não foi conduzid a meta- análise	(x) Os autores justificara m a combinaç ão dos dados na meta- análise	() Não foi conduzid a meta- análise	(x) Os autores justificara m a combinaç ão dos dados na meta- análise	() Não foi conduzid a meta- análise	(x) Os autores justificara m a combinaç ão dos dados na meta- análise	() Não foi conduzid a meta- análise	(x) Os autores justificara m a combinaç ão dos dados na meta- análise
		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderad a apropriad a para combinar resultado s do estudo, ajustando para heteroge neidade, se presentes .		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderad a apropriad a para combinar resultado s do estudo, ajustando para heteroge neidade, se presentes .		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderad a apropriad a para combinar resultado s do estudo, ajustando para heteroge neidade, se presentes .		(x) E eles utilizara m uma técnica ponderad a apropriad a para combinar resultado s do estudo, ajustand o para heteroge neidade, se presentes .
	(x) E investigo u as causas de qualquer		() E investigo u as causas de qualquer		(x) E investigo u as causas de qualquer		() E investigo u as causas de qualquer	

heterogeneidade.	heterogeneidade.	heterogeneidade.	heterogeneidade.
Ensaio clínico não-randomizados	Ensaio clínico não-randomizados	Ensaio clínico não-randomizados	Ensaio clínico não-randomizados
Para Sim:	Para Sim:	Para Sim:	Para Sim:
() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes .	() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes .	() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes .	() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes .
() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos,	() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos,	() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos,	() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos,

ou justificad o combinan do dados brutos quando estimativ as de efeitos ajustados não estavam disponíve is	ou justificad o combinan do dados brutos quando estimativ as de efeitos ajustados não estavam disponíve is	ou justificad o combinan do dados brutos quando estimativ as de efeitos ajustados não estavam disponíve is	ou justificad o combina ndo dados brutos quando estimativ as de efeitos ajustados não estavam disponíve is
() E eles relataram estimativ as sumárias separada s para ECRs e ensaios clínicos não- randomiz ados quando ambos foram incluídos na revisão.			

12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra	() Sim (x) Não () Não foi conduzid a meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativ a combinad a for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomiz ados na variável risco de viés, os	() Sim (x) Não () Não foi conduzid a meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativ a combinad a for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomiz ados na variável risco de viés, os	() Sim (x) Não () Não foi conduzid a meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativ a combinad a for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomiz ados na variável risco de viés, os	() Sim (x) Não () Não foi conduzid a meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativ a combina da for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomiz ados na variável risco de
--	---	---	---	---	---	---	---	--

síntese de evidências?	autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
-------------------------------	--	--	--	---

13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim:						
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/>						
		incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés		incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés		incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés		incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés
		<input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		<input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		<input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		<input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.

14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim:						
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/>						
		Não houve heterogeneidade significativa nos						

explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
---	--	--	--	--

15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:
	(x) Não () Não foi conduzida a meta-análise	() realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	(x) Não () Não foi conduzida a meta-análise	() realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	(x) Não () Não foi conduzida a meta-análise	() realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	() Não () Não foi conduzida a meta-análise	(x) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.

16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(x) Sim	Para SIM:						
	() Não	(x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU	() Não	(x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU	() Não	(x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU	() Não	(x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU
		() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.		() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.		() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.		() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (92)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas (3).

	Sbidian, 2020 (58)		Nartowicz, 2020 (62)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho
		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento		Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (x) Pergunta de pesquisa da revisão (x) Estratégia de busca (x) Avaliação do risco de viés	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca () Avaliação do risco de viés

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

(x) Um plano para investigar causas de heterogeneidade

(x) Justificativa para qualquer alteração do protocolo

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

() Um plano para investigar causas de heterogeneidade

() Justificativa para qualquer alteração do protocolo

3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
--	-------------------	---	-------------------	---

4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): () Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) () Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca () Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área
---	-------------------------------------	--	-------------------------------------	---

		(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta
		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Sim (x) Não	Se sim, um dos seguintes: () pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial: (x) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: (x) Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante

8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	(x) Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
	() Sim parcial	(x) Descreveram população	() Sim parcial	() Descreveram população
	() Não	(x) Descreveram intervenções	(x) Não	() Descreveram intervenções
		(x) Descreveram comparadores		() Descreveram comparadores
		(x) Descreveram desfechos		() Descreveram desfechos
		(x) Descreveram os desenhos de estudos		() Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
		(x) Descreveram população em detalhes		() Descreveram população em detalhes
		(x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		(x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		(x) Descreveram o cenário do estudo		() Descreveram o cenário do estudo
		(x) Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	ECR	ECR	ECR	ECR
	(x) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	(x) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	() Sim parcial	(x) Alocação não oculta, e	() Sim parcial	() Sim parcial
	() Não	(x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Não	(x) Alocação não oculta, e
	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados		() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	(x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)
	Ensaios clínicos não-randomizados		Ensaios clínicos não-randomizados	
	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
	() Sim Parcial	(x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e	() Sim Parcial	(x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
	(x) Não	(x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas	(x) Não	
	() Incluído somente Ensaios		() Incluído somente Ensaios	

Clínicos randomizados	mensurações ou análises de um desfecho específico	Clínicos randomizados	(x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
	Ensaio Clínico não-randomizado		Ensaio Clínico não-randomizado
	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	() De confusão, e		() De confusão, e
	() De viés de seleção		() De viés de seleção
	Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
	() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e
	() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico

10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

(x) Sim
() Não

Para Sim:
(x) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão.
Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.

() Sim
(x) Não

Para Sim:
() Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão.
Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.

11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?

(x) Sim
() Não
() Não foi conduzida meta-análise

ECR
Para Sim:
(x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.
(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

(x) Sim
() Não
() Não foi conduzida meta-análise

ECR
Para Sim:
(x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.
(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

		<p>Ensaaios clínicos não-randomizados</p> <p>Para Sim:</p> <p>() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.</p> <p>() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>		<p>Ensaaios clínicos não-randomizados</p> <p>Para Sim:</p> <p>() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.</p> <p>() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>
<p>12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?</p>	<p>(x) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim:</p> <p>() incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.</p> <p>(x) OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>	<p>(x) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim:</p> <p>(x) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.</p> <p>() OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>
<p>13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir</p>	<p>(x) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>() incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés</p> <p>(x) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou</p>	<p>(x) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>(x) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés</p>

os resultados da revisão?		alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		() OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
----------------------------------	--	--	--	--

14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(x) Sim () Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados (c) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
---	--------------------	---	--------------------	---

15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (x) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
--	--	---	--	---

16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(x) Sim () Não	Para SIM: (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(x) Sim () Não	Para SIM: (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.
---	--------------------	--	--------------------	--

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (92)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Capogrosso SAnsonne	2015	(93)	População. Agrupa resultados de estudos de diferentes doenças inflamatórias.
2. Lebwohl	2018	(66)	Comparador (etanercepte) não incluído na PICO
3. Curtis	2019	(72)	Estudo sem comparador.
4. Armstrong	2020	(69)	Revisão sistemática com meta-análise atualizada incluída.
5. Carubbi	2020	(94)	Estudo sem comparador.
6. Torres	2020	(95)	Revisão sistemática com meta-análise que agrupa estudos com artrite psoriásica.
7. Yasmeen	2020	(96)	Revisão sistemática com meta-análise mais recente e similar incluída.
8. Chatzimichail	2021	(77)	Estudo observacional.
9. Blauvelt	2021	(70)	Estudo sem comparador.
10. Mrowietz	2021	(97)	Revisão sistemática com meta-análise mais recente e similar incluída.
11. Warren	2021	(71)	Estudo sem comparador.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
PASI 50							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
PASI 75							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
PASI 90							
9	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
PASI 100							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
QV							
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
PGA 0/1							
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; QV: qualidade de vida; PGA 0/1: *Physician's Global Assessment* "nulo" ou "quase nulo". ¹ População não específica para PICO.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

16/12/2021

Leticia Lucia dos Santos Dias

Assinatura

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

<p>5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

16/12/2021

Letícia Ducia dos Santos Dias

Assinatura

Nome: Lucas de Vasconcelos Fahham	
Instituição: Origin Health Company	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

<p>4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>

10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

16 de dezembro de 2021



Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são

motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Carolina Rosa Roque Simões Rollo	
Instituição: UCB Biopharma LTDA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

<p>2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?</p>	<p>Sim <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?</p>	<p>Sim <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas,</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p>

associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Funcionária da UCB Biopharma Ltda atuando como Líder da área de acesso e valor em saúde	Eu	Assalariada	Abril 2021 a Dezembro 2021

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

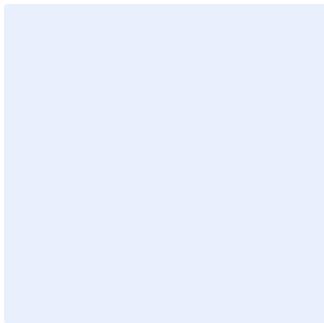
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

São Paulo, 03 de janeiro de 2022



Assinatura

ANEXO 8. CUSTO DE AQUISIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

CONSULTA RESULTADO DE LICITAÇÃO

Órgão: 36000 - MINISTERIO DA SAUDE
Uasg: 250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Data: 11 / 2021
Modalidade: 07 - Inexigibilidade de Licitação
Número da Licitação: 37/2021
CNPJ/CPF: 64.711.500/0001-14
Razão Social/Nome: UCB BIOPHARMA LTDA.
Item da Licitação: 00001
Identificação Conjunto Material: CERTOLIZUMABE PEGOL
Descrição Detalhada do Material: 128CERTOLIZUMABE PEGOL, CONCENTRAÇÃO 200 MG, FORMA FARMACÉUTICA SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL SERINGA PREENCHIDA, COM LENÇO UMIDECIDO
Quantidade: 229128
Marca: Cimzia
Preço Unitário: 491,23

Situação: INFORMADO
Cod. do Conjunto Material: 414435
Unidade: SER
Valor Total: 112.554.547,44

[Início](#) [Voltar](#)

CONSULTA RESULTADO DE LICITAÇÃO

Órgão: 36000 - MINISTERIO DA SAUDE
Uasg: 250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Data: 06 / 2021
Modalidade: 07 - Inexigibilidade de Licitação
Número da Licitação: 16/2021
CNPJ/CPF: 56.994.502/0026-98
Razão Social/Nome: NOVARTIS BIOCIENCIAS SA
Item da Licitação: 00001
Identificação Conjunto Material: SECUQUINUMABE
Descrição Detalhada do Material: 485SECUQUINUMABE, CONCENTRAÇÃO 150 MG/ML, FORMA FARMACÉUTICA SOLUÇÃO INJETÁVEL, ADICIONAL COM CANETA APLICADORA
Quantidade: 202485
Marca: Consentyx
Preço Unitário: 590,25

Situação: INFORMADO
Cod. do Conjunto Material: 437083
Unidade: Seringa 1,00 ML
Valor Total: 119.516.771,25

[Início](#) [Voltar](#)

CONSULTA RESULTADO DE LICITAÇÃO

Órgão: 36000 - MINISTERIO DA SAUDE
Uasg: 250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Data: 06 / 2021
Modalidade: 07 - Inexigibilidade de Licitação
Número da Licitação: 13/2021
CNPJ/CPF: 51.780.468/0002-68
Razão Social/Nome: JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA
Item da Licitação: 00001
Identificação Conjunto Material: USTEQUINUMABE
Descrição Detalhada do Material: 695USTEQUINUMABE, CONCENTRAÇÃO 90 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA SOLUÇÃO INJETÁVEL
Quantidade: 15695
Marca: Stelara
Preço Unitário: 3.920,54

Situação: INFORMADO

Cod. do Conjunto Material: 400563

Unidade: **Seringa 0,50 ML**
Valor Total: **61.532.875,30**

Início **Voltar**

MEDA		MEDIA		MEDIO PREÇO								
R\$ 11.088,89		R\$ 9.026,09		R\$ 8.935,41								
QUANTIDADE DE ITENS DE COMPARAÇÃO												
Opção	Identificação da Compra	Número do Item	Modalidade	Código do CPMO	Descrição do Item	Unidade de Fornecimento	Quantidade solicitada	Valor Unitário	Fornecedor	Origem	UASG - Unidade Gestora	Data da Compra
	000000021	0000	Preço	40527	RSINOQUINUMABE	SERINGA 0,50 ML	16	8.935,41	DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS FARMED-OTSA	COMANDO DA ARMADA	02916 - CENTRO DE AQUISIÇÕES ESPECIAIS	31/09/2021
	000000021	0002	Preço	40527	RSINOQUINUMABE	SERINGA 0,50 ML	50	8.935,41	DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS FARMED-OTSA	COMANDO DA ARMADA	70520 - HOSPITAL MARIL MARACAO DIA - MM	28/04/2021
	000000021	0003	Preço	40527	RSINOQUINUMABE	SERINGA 0,50 ML	10	9.116,77	ABEVE FARMACUTICA LTDA.	COMANDO DO EXERCITO	10206 - HOSPITAL MULTIPLO DE NOVA DE PORTO ALEGRE	31/08/2021
	000000021	0001	Inexigibilidade de Licitação	40527	RSINOQUINUMABE	SERINGA 0,50 ML	16	17.387,99	ABEVE FARMACUTICA LTDA.	COMANDO DO EXERCITO	10203 - HOSPITAL GERAL DE CURITIBA	06/09/2021