

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Tildrakizumabe para tratamento de adultos com
psoríase moderada a grave

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Tildrakizumabe para tratamento de adultos com
psoríase moderada a grave

Rio de Janeiro - RJ

Março/2025

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	15
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
3.2. Tratamento recomendado	18
4. TECNOLOGIA.....	26
4.1. Descrição	26
4.2. Ficha técnica	27
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	32
5.1. Pergunta estruturada	32
5.2. Critérios de elegibilidade.....	35
5.3. Busca por evidências	37
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	41
5.5. Resultados	53
5.6 Discussão e conclusões	89
5.7 Elementos pós-texto	92
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	92
6.1 Métodos	93
6.2 Resultados	96

6.3 Discussão e conclusões	100
6.4 Elementos pós-texto	101
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	102
7.1 Métodos	102
7.2 Resultados	111
7.3 Discussão e conclusões	118
7.4 Elementos pós-texto	119
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
8.1 Avaliação por outras agências de ATS	119
8.2 Considerações sobre a implementação	127
8.3. Conclusões.....	128
9. REFERÊNCIAS	130
10. ANEXOS.....	143

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto o tratamento de adultos com psoríase em placas moderadas a grave com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas).....	22
Figura 2. Mecanismo de ação do tildrakizumabe.....	26
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE	43
Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.	44
Figura 5. Impacto orçamentário total (versão do PARECERISTA)	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento	8
Quadro 2. Resumo Executivo	9
Quadro 3. Medicamentos biológicos para tratamento da psoríase no Sistema de Saúde Suplementar ^A	23
Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia	27
Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	33
Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	35
Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). 37	
Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	39
Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	41
Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	46
Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	52

Quadro 12. Características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE	53
Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....	54
Quadro 14. Resultados, por desfecho de eficácia, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.	65
Quadro 15. Resultados, por desfecho de segurança, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.	69
Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	73
Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROponente.	75
Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.	77
Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE	82
Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências [abordagem GRADE-NMA (<i>Network Meta-Analysis</i>)] apresentada na análise do PARECERISTA	84
Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões.....	89
Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto.....	92
Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.	93
Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE	96
Quadro 25. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE	99
Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões	100
Quadro 27. Elementos pós-texto	101
Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	102

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	106
Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.	107
Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.	109
Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO	112
Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) .	113
Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	115
Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	117
Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões.....	118
Quadro 37. Elementos pós-texto	119
Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.	119

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	143
Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	149
Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).	155
Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).....	155

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do TILDRAKIZUMABE, para o TRATAMENTO DE ADULTOS COM PSORÍASE MODERADA A GRAVE, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO ao Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2024.2.000227	146	Sun Pharma Farmacêutica do Brasil Ltda.

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo Executivo

TECNOLOGIA	
Tildrakizumabe (Ilumya®)	
INDICAÇÃO	
Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia.	
INTRODUÇÃO	
<p>A psoríase afeta comumente a pele, regiões ungueais e as articulações de maneira crônica e cíclica, impactando significativamente a qualidade de vida. As manifestações dermatológicas da doença são diversas, sendo a psoríase em placas a forma mais prevalente, em 75% a 90% dos casos. Cerca de 80% dos casos podem ser considerados leves a moderados e de 20%- 30% apresentam a forma grave da doença. O principal objetivo do tratamento é manter a remissão da doença pelo período mais prolongado possível. A terapia sistêmica é indicada nos casos de PASI > 10, ou BSA > 10, ou DLQI > 10, acometimento em áreas especiais (unhas, palmo-plantar, genitália, rosto, couro cabeludo e dobras) e falha a terapias tópicas, bem como em caso de surto de psoríase pustulosa generalizada. No sistema de saúde suplementar, estão disponíveis os seguintes medicamentos biológicos: anti-TNF-α (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe), anti-IL-17 (brodalumabe, ixequizumabe e secuquinumabe), anti-IL-23 (guselcumabe e risanquizumabe) e anti-IL-12/23 (ustequinumabe). O presente relatório analisa a proposta de atualização do Rol que visa a incorporação do anti-IL-23 tildrakizumabe no arsenal terapêutico já disponível para o tratamento da psoríase moderada a grave, segundo os critérios da Diretriz de Utilização (DUT) nº 65.5, Anexo II, da Resolução Normativa nº 465/2021.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>População (P): Adultos com psoríase em placas moderada a grave</p> <p>Intervenção (I): Tildrakizumabe</p> <p>Comparador (C): Adalimumabe, certolizumabe-pegol, etanercepte, infliximabe, guselcumabe, risanquizumabe, ustequinumabe, ixequizumabe, secuquinumabe e placebo.</p> <p>Desfechos (O):</p> <p><i>Eficácia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Medidas de PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>; Índice de gravidade e área de psoríase) 	<p>População (P): Adultos com psoríase moderada a grave</p> <p>Intervenção (I): Tildrakizumabe</p> <p>Comparador (C): Adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe</p> <p>Desfechos (O):</p> <p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Proporção de pacientes que atingiram PASI 90 na fase de indução Eventos adversos graves

<ul style="list-style-type: none"> • PGA (<i>Physician Global Assessment</i>; Avaliação global pelo médico) • Tempo para recaída após descontinuação do medicamento • Outros desfechos de eficácia para o tratamento de psoríase <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gerais • Eventos adversos graves • Eventos adversos de interesse especial <p>Qualidade de vida:</p> <p>DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>), 5-item WHO <i>Well-being Index</i> (WHO-5) e outras ferramentas para avaliar qualidade de vida</p> <p>Tipo de estudo (T):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos clínicos randomizados de fase 3 e estudos de <i>follow up</i> • Metanálises e estudos de comparação indireta de estudos clínicos randomizados de fase 3 • Estudos de fase IV e observacionais prospectivos 	<p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes que atingiram PASI 75 nas fases de indução e manutenção • Proporção de pacientes que atingiram PASI 90 na fase de manutenção • Proporção de pacientes que atingiram PASI 100 nas fases de indução e manutenção • Resposta da avaliação global pelo médico (PGA) 0/1 • Sobrevida do medicamento • Tempo de recaída após a descontinuação do medicamento • Qualidade de vida (mensurada por ferramentas específicas, como DLQI e/ou P-SIM) • Eventos adversos gerais • Eventos adversos relacionados ao tratamento <p>Tipo de estudo (T):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) • Ensaios clínicos randomizados (ECRs) • Estudos observacionais comparativos (coortes retrospectivas ou prospectivas)
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O proponente reportou que incluiu 14 estudos, relatados em 15 publicações: quatro ensaios clínicos de fase 3, quatro estudos de fase 4, dois estudos de <i>follow-up</i>, dois estudos observacionais prospectivos, uma revisão sistemática e uma meta-análise com comparação indireta. Destacou que, comparado aos demais imunobiológicos de interesse no período de indução, o tildrakizumabe teve performance intermediária para os desfechos PASI 75, PASI 90 e qualidade de vida, boa performance para eventos graves e melhor ranqueamento para eventos adversos gerais. Na avaliação de longo prazo, não foram encontrados resultados comparativos do tildrakizumabe com outros medicamentos no tratamento de psoríase em placa. Por outro lado, estudos com seguimento de pacientes tratados com tildrakizumabe demonstraram um controle sustentado da doença ao longo de cinco anos,</p>	<p>O parecerista incluiu em sua síntese de evidências clínicas quatro revisões sistemáticas, um ECR e um estudo observacional. Evidências relacionadas à fase de indução, advindas de uma revisão sistemática de ECRs com meta-análise de rede (alta qualidade segundo a AMSTAR-2), mostraram uma maior eficácia do tildrakizumabe no alcance de PASI 90 quando comparado ao etanercepte [RR= 1,76 (IC 95%= 1,4–2,2), sendo menos eficaz que guselcumabe [RR= 0,77 (IC 95%= 0,60–0,98)], infliximabe [RR= 0,35 (IC 95%= 0,14–0,86)], ixequizumabe [RR= 0,62 (IC 95%= 0,49–0,79)], risanquizumabe [RR= 0,65 (IC 95%= 0,50–0,84)] e secuquinumabe [RR= 0,70 (IC 95%= 0,55–0,90)]. No alcance do PASI 75, o tildrakizumabe também se mostrou superior ao etanercepte [RR= 1,35 (IC 95%= 1,09–1,68)] e inferior ao infliximabe [RR= 0,58 (IC 95%= 0,36–0,93)]. Para PGA 0/1, o tildrakizumabe foi menos eficaz que o brodalumabe [RR= 0,68 (IC 95%=</p>

com manutenção de sua eficácia e segurança. Também houve melhorias significativas no bem-estar de pacientes com psoríase em placas moderada a grave tratados com tildrakizumabe, alcançando resultados semelhantes ao da população em geral após 16 semanas, o que foi mantido até a semana 52. Quanto à recaída após descontinuação do medicamento, o tildrakizumabe apresentou maior durabilidade da resposta clínica (PASI 90) do que os demais imunobiológicos, sendo superado apenas pelo risanquizumabe. Descontinuações devido a eventos adversos, bem como a incidência eventos adversos graves e de eventos de interesse especial emergentes do tratamento (como infecções graves, malignidades e eventos cardiovasculares adversos graves) foram baixas entre pacientes tratados com o tildrakizumabe, sendo semelhante em relação ao etanercepte e placebo. A qualidade das evidências segundo o sistema GRADE foi avaliada para as comparações do tildrakizumabe com o etanercepte (1 ECR) e o placebo (2 ECRs), sendo considerada alta para todos os casos, com resultados significativamente a favor do tildrakizumabe.

0,49–0,93]], ixequizumabe [RR= 0,61 (IC 95%= 0,46–0,80)], risanquizumabe [RR= 0,65 (IC 95%= 0,49–0,87)] e secuquinumabe [RR= 0,66 (IC 95%= 0,50–0,88)]. A melhora da qualidade de vida foi superior entre pacientes tratados com tildrakizumabe quando comparado ao adalimumabe [DMP= -0,31 (IC 95%= -0,59 – -0,03)] e certolizumabe pegol [DMP= -0,41 (IC 95%= -0,78 – -0,04)]. Resultados contrários foram encontrados na comparação do tildrakizumabe com ixequizumabe [DMP = 0,39 (IC 95%= 0,10–0,68)] e risanquizumabe [DMP = 0,42 (IC 95%= (0,07–0,77))]. Uma revisão sistemática de estudos de coorte com meta-análise (baixa qualidade segundo a AMSTAR-2) encontrou estimativas de sobrevida dos medicamentos altas e semelhantes para os imunobiológicos investigados (tildrakizumabe, brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe e secuquinumabe) em curto e longo prazo. Para este desfecho, um estudo de coorte adicional (risco de viés avaliado pela Robins-I como crítico) apresentou diferenças em relação ao risanquizumabe (medicamento com maior sobrevida em 2 a 4 anos), além do secuquinumabe e uestequinumabe (resultados a favor do tildrakizumabe em 4 anos). O tempo de recaída após a descontinuação do medicamento foi investigado em uma revisão sistemática de ECRs (baixa qualidade segundo a AMSTAR-2), a qual indicou resultados melhores no tratamento com risanquizumabe (42 a 44 semanas), tildrakizumabe (27,9 a 32,3 semanas) e guselcumabe (23 a 28 semanas), porém, sem dados meta-analisados. No que se refere à psoríase ungueal, conforme uma revisão sistemática sem meta-análise (qualidade criticamente baixa segundo a AMSTAR-2), houve diminuição da gravidade da doença (reduções numéricas e percentuais da pontuação NAPSÍ) em pacientes tratados com tildrakizumabe comparado ao risanquizumabe e ao guselcumabe, sem diferenças estatísticas identificadas nos estudos primários. Os eventos adversos mais comuns no tratamento da psoríase com os imunobiológicos de interesse foram infecções do trato respiratório superior e dor de cabeça. De acordo com a revisão sistemática de ECRs com meta-análise de rede (alta qualidade segundo a AMSTAR-2), menores

	<p>riscos de eventos adversos gerais foram encontrados para o tildrakizumabe comparado ao adalimumabe [RR= 0,86 (IC 95%= 0,74–0,99)], brodalumabe [RR= 0,82 (IC 95%= 0,71–0,95)], etanercepte [RR= 0,84 (IC 95%= 0,74–0,96)], infliximabe [RR= 0,80 (IC 95%= 0,68–0,94)], ixequizumabe [RR= 0,79 (IC 95%= 0,68–0,91)], secuquinumabe [RR= 0,82 (IC 95%= 0,71–0,93)] e ustequinumabe [RR= 0,86 (IC 95%= 0,75–0,98)], sendo similar para os demais medicamentos de interesse e para o desfecho de eventos adversos graves. Evidências provenientes do ECR comparando o tildrakizumabe com o etanercepte (baixo risco de viés na Rob 2.0) e da revisão sistemática sobre psoríase ungueal (qualidade criticamente baixa segundo a AMSTAR-2) corroboram a baixa ocorrência de eventos adversos graves e de eventos de interesse especial – infecções graves, malignidades, eventos cardiovasculares maiores e reações de hipersensibilidade relacionadas ao medicamento. A qualidade da evidência (GRADE-NMA) foi alta para os desfechos de PASI e eventos adversos gerais do tildrakizumabe comparado ao etanercepte. Para os demais desfechos e comparações a confiança nas estimativas variou de moderada a baixa.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de custo-utilidade cita um custo de tratamento menor variável entre -R\$ 76.638,50 e -R\$ 340.054,82 com o uso de tildrakizumabe em comparação com demais medicamentos biológicos disponíveis, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Ressalta-se, entretanto, que o tratamento pode apresentar também uma menor efetividade em relação a alguns de seus comparadores considerados.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>De -R\$ 8.721.455,30 a -R\$ 2.464.366,87 no primeiro ano a -R\$ 9.031.600,12 a -R\$ 12.760.012,75 no quinto ano, uma média anual de -R\$ 8.879.628,64 a -R\$ 7.571.001,28 ao final de 5 anos.</p> <p>Foi observada a necessidade de revisão de estimativas epidemiológicas, correção de valores, inclusão de comparadores e participações de mercado.</p>	<p>De -R\$ 18.350.928,25 a -R\$ 27.750.184,18 no primeiro ano e de -R\$ 89.441.014,91 a -R\$ 135.252.266,45 no quinto ano, uma média anual de -R\$ 53.913.000,60 a -R\$ 81.526.976,52 ao final de 5 anos, a depender do tamanho da população estimada.</p> <p>Tais estimativas consideram revisão de estimativas epidemiológicas, correção de</p>

	valores, inclusão de comparadores e participações progressivas de mercado.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
O proponente descreveu as recomendações do <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – NICE (Reino Unido), <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – EuroGuideDerm e <i>Direction de l’Evaluation et de l’Accès à l’Innovation</i> – Haute Autorité de Santé – HAS (França), destacando o tildrakizumabe como alternativa de medicamento biológico indicado para o tratamento da psoríase em placas.	Foram detalhados os critérios de recomendação do tildrakizumabe segundo as agências internacionais <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH), <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE), <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC), <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) e <i>Haute Autorité de santé</i> (HAS). Adicionalmente, verificou-se que o tildrakizumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave no âmbito do SUS não foi apreciado pela Conitec.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
Com base nas evidências de avaliação de curto prazo (avaliação no período de indução), em comparação aos imunobiológicos do rol da ANS, o tildraquizumabe apresentou performance intermediária para os desfechos de eficácia PASI 90 e PASI 75, melhor ranqueamento para eventos adversos gerais e quinto lugar para eventos adversos graves e qualidade de vida. Para os desfechos PASI 75, PASI 90, qualidade de vida e eventos adversos gerais, o tildraquizumabe apresentou consistentemente melhor performance em relação aos medicamentos adalimumabe, certolizumabe e etanercepte. Estudos que avaliaram apenas o tratamento com tildraquizumabe em longo prazo mostraram um controle sustentado da doença ao longo de 5 anos. O perfil de segurança do tildraquizumabe foi mantido a longo prazo. Por fim, os estudos que avaliaram o medicamento tildraquizumabe demonstram eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), com potencial de gerar economias para o sistema de saúde	De modo geral, o tildrakizumabe possui resultados semelhantes aos demais imunobiológicos de interesse. Foram encontrados tanto achados a favor do tildrakizumabe [comparado ao etanercepte, para o PASI 75, 90 e 100 – qualidade da evidência alta; comparado ao adalimumabe e certolizumabe pegol, para qualidade de vida – qualidade da evidência moderada) quanto a favor de comparadores [guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe e secuquimumabe, para PASI 90; infliximabe, para PASI 75; brodalumabe, ixequizumabe, risanquizumabe e secuquimumabe, para PGA 0/1; ixequizumabe e risanquizumabe, para qualidade de vida – qualidade da evidência moderada)]. Menores riscos de eventos adversos gerais foram encontrados para o tildrakizumabe comparado etanercepte (qualidade da evidência alta), além do adalimumabe, brodalumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquimumabe e uestequimumabe (qualidade da evidência moderada). Além da ausência de ensaios clínicos <i>head-to-head</i> e da falta de estudos com foco na psoríase em áreas especiais (face, couro cabeludo, genitália, mãos, pés e pregas cutâneas), observa-se fragilidades

<p>suplementar. O tildraquizumabe oferece as vantagens de poder ser mais uma opção para pacientes que possuem contraindicação para usar outros biológicos, como por exemplo os pacientes com doença de Crohn que estão impedidos de usar anti-IL17, ou ainda indivíduos com problemas cardíacos ou esclerose múltipla que não devem usar inibidores TNF.</p>	<p>nas evidências clínicas tendo em vista o perfil dos participantes dos ECRs incluídos nas revisões sistemáticas (por ex: maior gravidade da doença, menor idade e sem maiores comorbidades), bem como o risco de viés dos estudos observacionais, a dose dos medicamentos e o tempo de seguimento.</p> <p>O estudo de custo-resposta apresentado pelo proponente possui pouca interpretação prática, além de sugerir o tildrakizumabe como uma opção dominada – maior custo e menor efetividade que seus comparadores.</p> <p>Após revisão e proposição de novo modelo de impacto orçamentário, sugere-se que a estimativa de impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do tildrakizumabe varia de -R\$ 282.280.871,25 a -R\$ 426.863.756,52 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psoríase é uma condição que afeta a pele de maneira crônica e cíclica. A predisposição genética é, supostamente, um dos principais fatores desencadeantes dessa doença inflamatória de pele, contudo, está associada a uma diversidade de gatilhos internos e externos como por exemplo: condições psicológicas, condições ambientais (climas frios e secos), possíveis infecções (estreptococo, HIV), comorbidades, uso de determinados medicamentos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos, anti-inflamatórios não esteroidais). De maneira geral, a psoríase é uma doença autoimune, sistêmica e não contagiosa^{1,2}.

Devido aos tipos de mediadores envolvidos na patogênese da psoríase, acredita-se que o desenvolvimento da doença ocorra por estágios e, em cada um deles, diferentes tipos de células desempenham um papel dominante. Entre os mediadores comprovadamente ligados à psoríase estão as células T ativadas (T-helper-17 e células T regulatórias), macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdução de queratinócitos e citocinas com as interleucinas (IL) 17, 22, 23, 20. De acordo com esses achados, o início da doença é similar a uma reação imunitária composta de três fases: sensibilização, silenciosa e efetora¹.

A psoríase afeta comumente a pele, regiões ungueais e as articulações, impactando significativamente a qualidade de vida. As manifestações dermatológicas da doença são diversas, sendo a psoríase em placas (também denominada vulgar) a forma mais prevalente, em 75% a 90% dos casos. Outras apresentações incluem as formas gutata (em gotas), pustulosa (classificada em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (ou flexural) e ungueal¹.

Em relação à psoríase em placas, caracteriza-se por uma renovação acelerada de células da epiderme, acompanhada por uma reação inflamatória, que resulta na formação de placas geralmente secas, avermelhadas com escamas prateadas ou esbranquiçadas, que podem ser localizadas em todo o corpo, mas com mais frequência nos braços, joelhos, genitálias, solas dos pés, palma da mãos, unha, face e couro cabeludo. Suas manifestações clínicas são heterogêneas e variam de acordo com a gravidade do caso. Quando não adequadamente tratada, o processo inflamatório pode causar lesões na pele, se estender para as articulações e provocar artrite psoriásica¹⁻⁴.

O diagnóstico da psoríase se dá a partir da apresentação clínica, incluindo eventual necessidade de biópsia de pele, nos casos atípicos ou para diagnóstico diferencial. De acordo com sua gravidade, pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Para avaliação da gravidade clínica há mais de 50 métodos disponíveis, dos quais se destacam os seguintes^{1,5,6}:

- Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI – do inglês, *Psoriasis Area and Severity Index*): avalia a extensão da psoríase nas quatro regiões do corpo (membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça), considerando os seguintes critérios: eritema, infiltração/endurecimento e descamação. Para cada região corporal, a soma dos escores de gravidade para esses três critérios (mensurada em uma escala de 0 a 4) é multiplicada pela fração da superfície total acometida (graduada de 0 a 6) e ajustada por um fator específico (0,1 para cabeça, 0,2 para membros superiores, 0,3 para tronco e 0,4 para membros inferiores). As pontuações de cada região corporal são então somadas para produzir um escore total variando de 0 (sem doença) a 72 (grau máximo da doença).
- Área de Superfície Corpórea (BSA – do inglês, *Body Surface Area*): avalia a extensão da área da pele afetada pela psoríase. Frequentemente se baseia na "regra dos nove", em que o corpo é subdividido em áreas anatômicas correspondentes a percentuais aproximados da superfície total – por exemplo: cabeça: 9%; parte anterior do tronco (superior e inferior, 9% cada); parte posterior do tronco (superior e inferior, 9% cada); braços (18% cada); pernas (18% cada); genitália (1%). Outra forma é estimar a partir da área da palma da mão do paciente, considerada como equivalente a aproximadamente 1% de sua BSA total. Contudo, não considera a intensidade clínica das lesões.
- Avaliação Global pelo Médico (PGA – do inglês, *Physician's Global Assessment*): avalia a gravidade da psoríase, considerando o eritema, infiltração e descamação, por meio de uma escala ordinal variando de 0 (sem lesão) a 6 (grave). Apesar de sua simplicidade e aplicabilidade, este método não mensura a área corporal acometida e possui baixa sensibilidade em pequenas melhoras.
- Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI – do inglês, *Dermatology Life Quality Index*): um questionário que ajuda a avaliar o impacto de doenças cutâneas na qualidade de vida dos pacientes em relação a atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Cada questão é pontuada de 0 a 3, segundo a gravidade do impacto da doença na vida do paciente, gerando um escore total variando de 0 (sem impacto na qualidade de vida) a 30 (impacto extremamente alto na qualidade de vida).

O PCDT da psoríase considera a doença como moderada a grave quando apresenta: PASI > 10; acometimento > 10% da superfície corporal; DLQI > 10; acometimento extenso do aparelho ungueal

(pelo menos duas unhas com onicólise ou onicodistrofia), psoríase palmo-plantar resistente a terapias tópicas de uso padrão com uso contínuo por 3 meses; ou acometimento de áreas como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, com resistência a medicamentos tópicos com uso contínuo por 3 meses¹.

A severidade da doença oscila ao longo da vida com uma evolução imprevisível dos sintomas^{1,2}. Cerca de 80% dos casos podem ser considerados leves a moderados e de 20%-30% podem ser considerados graves, com necessidade de terapêutica sistêmica¹. Ademais, pode ser influenciada por fatores como: áreas envolvidas da superfície corporal; eritema, infiltração e descamação de lesões da pele; localização das lesões em áreas sensíveis (como exemplo: face, genitais, unhas, mãos); sintomas na pele (como exemplo: dor, prurido); ausência de resposta aos tratamentos tópicos e/ou sistêmicos; atividade da doença (como exemplo: continuidade no surgimento de novas lesões); frequência e severidade das recaídas após a retirada dos tratamentos; histórico do desenvolvimento da doença; impacto na qualidade de vida e comorbidades⁷.

Os dois picos de idade de início da doença foram por volta de 18 a 29 anos e de 50 a 59 anos entre as mulheres, enquanto nos homens ocorreram mais frequentemente de 30 a 39 anos e de 60 a 69 ou 70 a 79 anos⁸. Devido à ausência de obrigatoriedade de registro de casos de psoríase, os dados existentes sobre a magnitude do problema são pouco confiáveis². Em adultos, foi estimada uma incidência variando de 30,3 (Taiwan) a 321,0 (Itália) por 100 000 pessoas-ano, sendo a prevalência de 0,14% (leste da Ásia) a 1,99% (Australásia). Os países com o maior número de adultos com psoríase são os Estados Unidos (3,4 milhões; II 95%: 1,5 a 7,7 milhões), Índia (2,9 milhões; II 95%: 0,8 a 10,0 milhões) e China (2,3 milhões; II 95%: 0,9 a 6,1 milhões), seguidos pela Alemanha (1,5 milhão; II 95%: 0,8 a 2,9 milhões), Brasil (1,2 milhão; II 95%: 0,3 a 4,8 milhões), França (1,0 milhão; II 95%: 0,5 a 2,1 milhões) e Reino Unido (1,0 milhão; II 95%: 0,5 a 1,9)⁸.

No Brasil tem sido observado um aumento da prevalência da psoríase quanto à faixa etária ($p < 0,01$), sendo que abaixo dos 30 anos foi de 0,58% (IC 65% 0,31 - 0,84%), entre 30 e 60 anos foi de 1,36% (IC65% 1,10 a 1,74%) e entre maiores de 60 anos foi de 2,26% (IC 65% 1,71 - 2,84%). Em levantamentos realizados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) foi estimada a prevalência da psoríase em 1,31%, sendo 1,15% (IC 65% 0,60 - 1,43%) em mulheres e 1,47% (IC 65% 1,11 - 1,82%) em homens. As regiões sul e sudeste do país apresentam os maiores indicadores de prevalência em comparação com as demais regiões, podendo ter relação com a distribuição étnica, o aumento da longevidade e as diferentes características climáticas⁵.

Entre 1,3% e 34,7% dos indivíduos com psoríase desenvolvem artrite inflamatória crônica, ou artrite psoriásica, que leva a deformações articulares e incapacidade. Entre 4,2% e 66% de todos os pacientes que sofrem de psoríase desenvolvem alterações ungueais². Além disso, os indivíduos com psoríase apresentam um maior risco de desenvolver outras comorbidades como o alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite, doença renal crônica, câncer não melanótico de pele, linfoma e câncer de pulmão^{1,9}.

Por se tratar de uma doença crônica com múltiplas morbidades associadas, a psoríase pode induzir incapacidades acumuladas no transcurso da vida (*Cumulative Life Course Impairment – CLCI*), comprometendo o potencial de uma vida plena e feliz⁶. A severidade das lesões, o impacto psicológico e o estigma social associado à doença afetam negativamente a qualidade de vida das pessoas com psoríase. No aspecto físico, as lesões cutâneas podem gerar desconforto, coceira, dor e dificuldades funcionais, principalmente em áreas como as mãos, os pés e o couro cabeludo, com maior intensidade nos casos moderados a graves de psoríase. Em termos emocionais, a doença está frequentemente associada à depressão, ansiedade e baixa autoestima, por questões como a visibilidade das lesões cutâneas e o sentimento de vergonha. No âmbito social, o comprometimento das relações interpessoais e o isolamento social são comuns, estendendo-se a atividades recreativas e até mesmo ao desempenho profissional⁹⁻¹¹. Ademais, são altos os custos do tratamento de longo prazo e os custos sociais da psoríase, tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde¹².

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, páginas 9 a 12, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA].

3.2. Tratamento recomendado

Devido ao curso clínico crônico da psoríase, os pacientes necessitam de monitoramento vitalício das lesões. Nesse contexto, o principal objetivo do tratamento é manter a remissão da doença pelo período mais prolongado possível¹. As opções de tratamento compreendem terapias tópicas, fototerapia, terapias sistêmicas convencionais, ou não biológicas, e as terapias biológicas^{1,3-7,13}.

A seleção do tratamento leva em consideração fatores relacionados com a doença, tais como: gravidade da doença, áreas envolvidas na pele, prurido ou outros sintomas, doença ativa com surgimento de novas lesões, frequência das recaídas, artrite psoriásica e distúrbios cardiometabólicos, com as características e condições clínicas de cada paciente, por exemplo: idade, sexo, histórico de

tratamento, impacto na qualidade de vida, probabilidade de adesão, expectativas do paciente, desejo de remissão e medo de efeitos colaterais e relacionados com cada terapia propriamente dita, tais como: efetividade de curto e longo prazo, segurança, tolerabilidade, flexibilidade, praticidade, impacto no estilo de vida e custo^{1,7}.

Antes do início do tratamento são necessárias avaliações objetivas e subjetivas da doença, tendo em vista aspectos como a severidade dos sintomas e o impacto da doença na qualidade de vida. Essas mesmas avaliações devem ser realizadas ao longo do tratamento de modo a analisar e confirmar a resposta terapêutica de cada medicamento, sendo esse um critério decisório para a manutenção ou troca da terapia¹. Há uma diversidade de instrumentos e parâmetros para esse acompanhamento. O PASI-75 (melhora superior a 75% do escore medido na linha de base) é o índice [tradicionalmente] utilizado para documentar a efetividade de terapias, sendo reconhecido como melhora clinicamente significativa. Contudo, com a alta eficácia dos imunobiológicos, estudos mais recentes tendem a utilizar o PASI 90^{1,5,6}.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [PCDT] da Psoríase publicado em maio de 2021 pelo Ministério da Saúde considera que o tratamento deve ser selecionado de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave. Grande parte dos pacientes com psoríase leve tem doença limitada (menos de 5% da superfície corporal), podendo ser tratada com fármacos de uso tópico que oferecem alto padrão de segurança e eficácia. Na evolução da psoríase para moderada a grave estão indicados a fototerapia e os medicamentos sistêmicos, sendo estes preferidos nos quadros graves¹.

Os fármacos sistêmicos de primeira linha incluídos no protocolo são metotrexato (MTX), acitretina e ciclosporina. Os medicamentos biológicos são indicados nos casos em que há contraindicações específicas para os medicamentos sintéticos ou em sua falha. No PCDT, cinco medicamentos biológicos são recomendados: dois da classe dos anti-TNF – adalimumabe e etanercepte – e três anti-interleucinas – ustequinumabe (anti-IL-12/23), secuquinumabe (anti-IL-17) e risanzumabe (anti-IL-23)¹.

Vale destacar que o etanercepte é o único biológico aprovado para uso em pacientes pediátricos (6-18 anos). Além disso, para a situação em que os biológicos entram na segunda linha de tratamento, o adalimumabe deve ser a primeira opção. O secuquinumabe, o ustequinumabe e o risanzumabe serão as segundas opções após a falha, toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe¹.

Segundo o PCDT, para variações no PASI inferiores a 50%, é recomendada a troca do tratamento. Para PASI entre 50% e 75%, o DLQI torna-se determinante na tomada de decisão: valores superiores a 5

indicam a necessidade de alterar o tratamento, enquanto valores inferiores permitem sua continuidade. Alternativas nesses casos incluem o aumento da dose ou a associação de medicamentos. Já reduções superiores a 75% no PASI justificam a manutenção da terapia. Especificamente para os medicamentos biológicos, as avaliações de resposta terapêutica primária devem ocorrer entre 12 e 16 semanas e as reavaliações de resposta secundária entre 24 e 28 semanas. Ajuste de dose, quando necessário, pode ser realizado na avaliação primária. Na ausência de resposta satisfatória até a semana 24, deve ser considerada a suspensão do tratamento¹.

De acordo com o Consenso Brasileiro de Psoríase⁶, atualizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em 2024, o paciente é candidato à terapia sistêmica quando PASI > 10, ou BSA > 10, ou DLQI > 10, acometimento em áreas especiais (unhas, palmo-plantar, genitália, rosto, couro cabeludo e dobras) e falha a terapias tópicas, bem como em caso de surto de psoríase pustulosa generalizada. O novo algoritmo traz mudanças importantes na sequência de tratamentos, como a restrição do uso da acitretina a situações específicas, a inclusão do deucravacitinibe e a indicação de linhas de tratamento para os imunobiológicos.

Especificamente em relação aos imunobiológicos, as anti-interleucinas (bimequizumabe, brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risankizumabe, secuquinumabe, tildrakizumabe e ustekinumabe) aparecem como primeira linha em relação aos medicamentos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e infliximabe). O paciente deve ser reavaliado em dois momentos pós indução: 12-16 semanas e 24-28 semanas. O consenso da SBD traz como meta terapêutica o alcance de PASI 90 ou PASI absoluto < 3. Outras métricas sugeridas incluem o PASI 75 como índice mínimo para manutenção do tratamento, BSA <3, PGA 0-1 (livre ou quase livre de lesões) e DLQI 0-1 (nenhum ou mínimo impacto na qualidade de vida do paciente). Como objetivo secundário, está o controle de comorbidades que possam interferir no desfecho terapêutico⁶.

Recomenda-se que o paciente permaneça em uso da mesma terapia medicamentosa pelo tempo que ela mantiver a remissão da doença. Caso a doença pare de responder ao medicamento, deverá ser oferecida uma nova terapia. Essa recomendação ocorre também devido à constatação do efeito psicológico negativo com a frequente troca de medicamentos em pacientes com psoríase¹³.

A ideia de manutenção dos tratamentos sistêmicos, na menor dose necessária, é o conceito mais adotado na atualidade¹. Isso se explica devido à psoríase ser uma doença inflamatória crônica multissistêmica e ter relação direta com o surgimento de doenças cardiovasculares^{1,2}. Portanto, os tratamentos sistêmicos e fototerapia devem ser utilizados até que ocorra melhora clínica completa

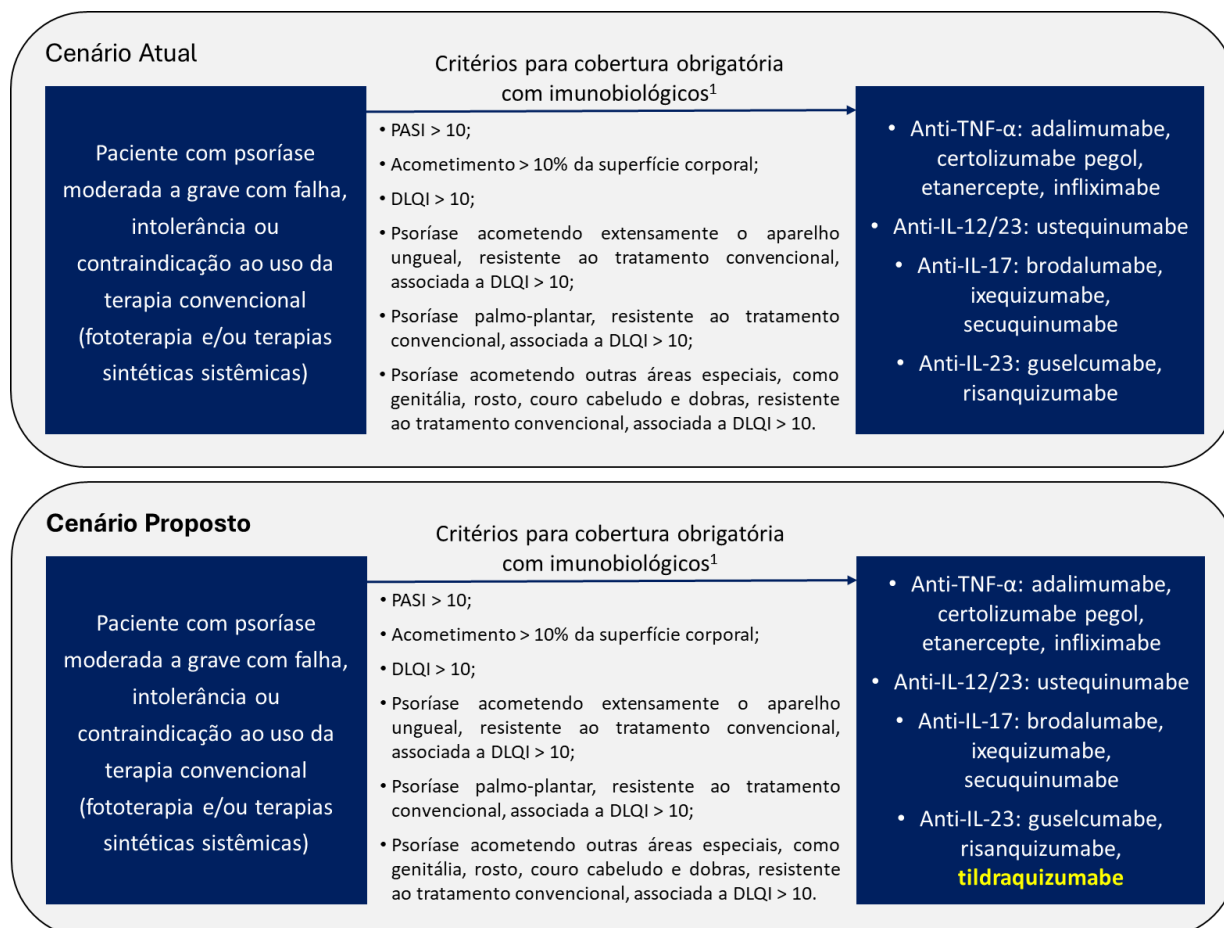
(remissão) ou parcial (escore PASI 75-90 ou DLQI com escore igual ou inferior a 5). Em seguida, a dose dos medicamentos pode ser reduzida paulatinamente e mantida na menor dose necessária para obter o controle adequado da doença¹.

A Figura 1 apresenta os fluxogramas da linha de cuidado (atual e futuro – caso haja a incorporação do tildrakizumabe), tendo em vista o tratamento de adultos com psoríase moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), no âmbito da saúde suplementar. Os fluxogramas incluem os medicamentos com cobertura obrigatória conforme estabelecido na DUT nº 65.5, considerando a Resolução Normativa (RN) nº 465/2021¹⁴ e suas alterações (RN nº 536/2022¹⁵, RN nº 553/2022¹⁶ e RN nº 611/2024¹⁷). O QUADRO 3 traz a forma de apresentação, o mecanismo de ação, a meia-vida, a posologia e contraindicações para os medicamentos incluídos no Rol da ANS, enquanto as características do tildrakizumabe estão detalhadas na seção 4 do presente RAC.

Adicionalmente, o PROPONENTE descreveu as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence – NICE* (Reino Unido)¹³, *European Academy of Dermatology and Venereology – EuroGuideDerm*¹⁸ e *Direction de l’Evaluation et de l’Accès à l’Innovation – Haute Autorité de Santé – HAS* (França)¹⁹, destacando o tildrakizumabe como alternativa de medicamento biológico indicado para o tratamento da psoríase em placas.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, páginas 11 a 22, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA].

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto o tratamento de adultos com psoríase em placas moderadas a grave com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas).



PASI: Índice da Gravidade da Psoríase por Área (do inglês, *Psoriasis Area and Severity Index*); DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (do inglês, *Dermatology Life Quality Index*).

¹ Considerando a DUT nº 65.5 da Resolução Normativa (RN) nº 465/2021 e suas alterações (RN nº 536/2022, RN nº 553/2022 e RN nº 611/2024). Para cobertura obrigatória, é necessário atender pelo menos um dos critérios elencados.

[Figura elaborada pelo PARECERISTA.]

Quadro 3. Medicamentos biológicos para tratamento da psoríase no Sistema de Saúde Suplementar^A.

Medicamento (nome comercial)	Forma de apresentação	Mecanismo de ação	Meia-vida	Posologia (adultos)	Contraindicações absolutas	Interação medicamentosa
Anti-TNF α						
Adalimumabe ¹⁹ (Humira® AC, Hyrimoz®; Amgevita®; Idacio®; Xilbrilada®)	Solução injetável de 20 mg/0,2 mL, 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL e 80 mg/0,8 mL	Anticorpo monoclonal humano da classe IgG1 que se liga ao TNF- α , inibindo sua interação com os seus receptores	14 dias (10 a 20 dias)	<u>Indução:</u> 80 mg por via subcutânea na semana 0 + 40 mg uma semana após a dose inicial. <u>Manutenção:</u> 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas. Para resposta insatisfatória após 16 semanas de tratamento, a frequência de dose pode ser aumentada para 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias. Se não houver melhora clínica após 12 semanas desse aumento, o tratamento deve ser interrompido. No caso de resposta adequada, a dose deve ser reduzida para 40 mg a cada 2 semanas.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ativa, insuficiência cardíaca classe III/IV da NYHA e doenças desmielinizantes.	Não usar com anti-IL1 ou anti-IL1R.
Certolizumabe pegol ²⁰ (Cimzia®)	Solução injetável de 200 mg/1mL	Anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF- α sem o fragmento Fc e com o Fab envolto por polietilenoglicol (pegol).	14 dias	<u>Indução:</u> 400 mg por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4. <u>Manutenção:</u> 200 ou 400 mg por via subcutânea a cada 2 semanas, em pacientes com peso corporal \leq ou $>$ 90 kg, respectivamente.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ou infecções ativas em curso, insuficiência cardíaca classe III/IV da NYHA e doenças desmielinizantes.	Nenhuma descrita em bula.
Etanercepte ²¹ (Enbrel®; Brenzys™)	Solução injetável de 25 ou 50 mg	Proteína de fusão dimérica humanizada, composta pela porção extracelular do receptor do TNF- α ligada à porção Fc da IgG1, que bloqueia a ligação do TNF- α aos seus receptores.	80 horas	<u>Indução:</u> 50-100 mg por via subcutânea uma vez por semana durante 12 semanas, em pacientes com peso corporal $>$ 62,5 kg. <u>Manutenção:</u> 50 mg por via subcutânea uma vez por semana.	Reação alérgica ao medicamento, infecções ativas graves, insuficiência cardíaca classe III/IV da NYHA e doenças desmielinizantes.	Não usar com anti-IL1 ou anti-IL1R.

Infliximabe ²² (Remicade®; Remsima®; Xilfya®; Avsola) ®	Pó liofilizado para solução concentrada para infusão – 100 mg /frasco ampola; solução injetável de 120 mg/ 1mL (Remsima® SC)	Anticorpo monoclonal quimérico que bloqueia o TNF- α transmembrana e solúvel, dificultando a ligação com seus receptores.	7,7 a 9,5 dias	<u>Indução:</u> 5 mg/kg por infusão intravenosa, administrada por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6. <u>Manutenção:</u> 5 mg/kg por infusão intravenosa a cada 8 semanas. Outra alternativa é o infliximabe por via subcutânea a cada 2 semanas, iniciado 4 semanas após a última realização de duas infusões intravenosas de 5 mg/kg, dadas com intervalo de 2 semanas.	Reação alérgica ao medicamento; infecções ativas; hepatite B crônica ativa; insuficiência cardíaca classe III/IV da NYHA e doenças desmielinizantes.	Precaução na combinação com anakinra ou abatacept. O uso com tocilizumabe eleva o risco de imunossupressão e infecção. Monitoramento recomendado para medicamentos com índice terapêutico estrito (como ciclosporina, varfarina ou teofilina) no início ou descontinuação do infliximabe.
Anti-IL-17						
Ixequizumabe ²³ (Taltz®)	Solução injetável de 80mg /1mL	Anticorpo monoclonal IgG4 humanizado de alta afinidade e ligação seletiva à IL-17A.	13 dias	<u>Indução:</u> 160 mg por via subcutânea na semana 0 + 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. <u>Manutenção:</u> 80 mg por via subcutânea a cada 4 semanas.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ativa e infecções graves em curso.	Nenhuma descrita em bula.
Secuquinumab ²⁴ (Cosentyx®)	Solução injetável de 150 mg /mL ou 300 mg/2mL	Anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG1k que inibe especificamente a IL-17A.	27 dias	<u>Indução:</u> 300 mg por via subcutânea uma vez por semana nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4. <u>Manutenção:</u> 300 mg por via subcutânea a cada 4 semanas. Alguns pacientes com peso ≥ 90 kg podem ter benefício adicional com 300 mg a cada 2 semanas.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ativa e infecções ativas.	Nenhuma descrita em bula.
Brodalumabe ²⁵ (Kyntheum®)	Solução injetável de 210 mg/1,5 mL	Anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano que se liga à IL-17RA e bloqueia as citocinas IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F, IL- 17C, IL-17E e IL-25.	11 dias	<u>Indução:</u> 210 mg por via subcutânea nas semanas 0, 1 e 2. <u>Manutenção:</u> 210 mg por via subcutânea a cada 2 semanas.	Hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes, doença de Crohn e infecções ativas clinicamente relevantes (como tuberculose).	Nenhuma descrita em bula.

Anti-IL-23						
Guselcumabe ²⁶ (Tremfya®)	Solução injetável de 100 mg/ mL	Anticorpo monoclonal IgG1λ humano que inibe a IL-23 pela ligação seletiva à subunidade p19.	17 dias	<u>Indução:</u> 100 mg por via subcutânea nas semanas 0 e 4. <u>Manutenção:</u> 100 mg a cada 8 semanas.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ativa e infecções graves em curso.	Benzodiazepínicos, inibidores de bomba de prótons, varfarina e outros metabolizados pela via CYP-450.
Risanquizumabe ²⁷ (Skyrizi®)	Solução injetável de 75 mg / 0,83 mL e 150 mg/mL	Anticorpo monoclonal humanizado IgG1 bloqueador da IL-23, com ligação seletiva à subunidade p19.	28 dias	<u>Indução:</u> 150 mg por via subcutânea nas semanas 0 e 4. <u>Manutenção:</u> 150 mg a cada 12 semanas.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ativa e infecções graves em curso.	Nenhuma descrita em bula.
Anti-IL-12/23						
Ustequinumabe ²⁸ (Stelara®; Wezenla®)	Solução injetável de 45 mg / 0,5 mL e 90 mg/1,0 mL	Anticorpo monoclonal IgG1κ humano que se liga à subunidade p40 das IL-12 e IL-23.	20 a 24 dias	<u>Indução:</u> 45 mg por via subcutânea nas semanas 0 e 4. <u>Manutenção:</u> 45 mg por via subcutânea a cada 12 semanas. A dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo >100 kg.	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ativa e infecções graves em curso.	Nenhuma descrita em bula.

^A Outras indicações listadas em bula para pacientes adultos incluem: artrite psoriásica (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe, guselcumabe, risanzumabe, ustequinumabe), doença de Crohn (adalimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe, risanzumabe, ustequinumabe), colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (adalimumabe, infliximabe, guselcumabe, ustequinumabe), hidradenite supurativa (adalimumabe, secuquinumabe), uveíte (adalimumabe), artrite reumatoide (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe) e espondiloartrite axial (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe).

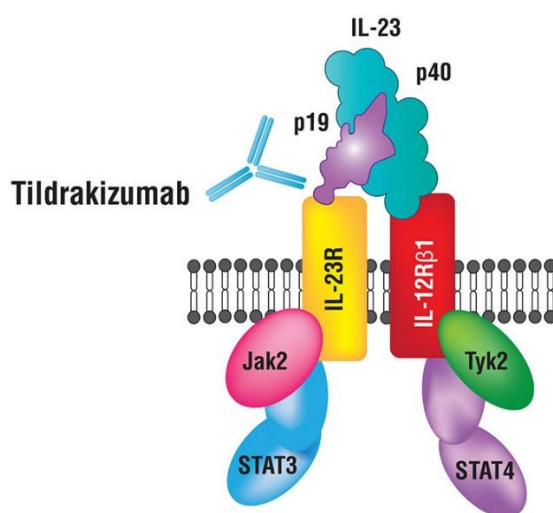
[Quadro elaborado pelo PARECERISTA, com base no Consenso Brasileiro de Psoríase da SBD⁶ e bula dos respectivos medicamentos²⁰⁻²⁹.]

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O tildrakizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado que se liga à subunidade p19 da IL-23 e bloqueia sua interação com o receptor da IL-23 [IL-23R], inibindo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias³⁰. Dessa forma, o mecanismo de ação do tildrakizumabe é altamente seletivo, pois inibe apenas a subunidade p19 da IL-23, sem interferir na IL-12, que compartilha a subunidade p40 com a IL-23 (Figura 2)³¹.

Figura 2. Mecanismo de ação do tildrakizumabe.



Fonte: Ghazawi et al., 2021³¹

A IL-23 favorece a proliferação dos linfócitos T do tipo Th17 (LTh17) e a consequente produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-17, IL-22 e TNF-alfa, o que estimula a proliferação dos queratinócitos e a manutenção da resposta inflamatória, levando às lesões teciduais características da psoríase³¹.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 23, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA].

4.2. Ficha técnica

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Tildrakizumabe
3	Nome comercial	Ilumya®
4	Fabricante	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
5	Detentor do registro	Sun Pharma Farmacêutica do Brasil Ltda (CNPJ 05.035.244/0001-23)
6	Apresentação	<p>Solução injetável de 100 mg de tildrakizumabe em uma embalagem com uma seringa preenchida contendo 1mL de solução pronta para uso (100 mg/mL).</p> <p>Fonte: Registro Anvisa (https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2275166?nomeProduto=ilumya) e tabela CMED (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precios)]</p>
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>Tratamento de adultos com psoríase em placas moderadas a grave, e que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia.</p> <p>Fonte: Transcrição das indicações conforme consta em bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=146820112)</p>
8	Indicação proposta pelo proponente	Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia.
9	Posologia e forma de administração	<p>A dose recomendada de 100 mg nas semanas 0, 4 e a cada doze semanas daí em diante. Deve ser administrado por injeção subcutânea, por um profissional de saúde ou pelo paciente (autoaplicação).</p> <p>Fonte: Transcrição da posologia e modo de usar segundo a bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=146820112)</p>

10	Patente	<p>Em 21/02/2008, foi realizado pedido de depósito de patente internacional relacionado a anticorpos projetados para IL23p19 humana, bem como aos seus usos, por exemplo, no tratamento de distúrbios inflamatórios, autoimunes e proliferativos (WO/2008/103432). No Brasil, a proteção intelectual é assegurada pela Merck Sharp & Dohme Corp por meio da patente PI 0807710-0 B1, com validade até 21/02/2028.</p> <p>Fonte: <i>WIPO Patentscope</i>. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/pt/detail.jsf?docId=NO396280368&_cid=P10-M3KEMQ-16879-1> e Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=809904&SearchParameter=IL-23P19%20%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>.</p> <p>Desde 2014, a Sun Pharmaceutical Industries Ltd. adquiriu os direitos de desenvolvimento e comercialização do tildrakizumabe, incluindo as patentes associadas, expandindo sua presença no mercado de biológicos para doenças dermatológicas.</p> <p>Fonte: Merck & Co., Inc. Disponível em: <https://www.merck.com/news/sun-pharma-and-merck-co-inc-enter-into-licensing-agreement-for-tildrakizumab/>.</p>
11	Requisitos obrigatórios	Não foram identificados requisitos obrigatórios na bula.
12	Contraindicações	<p>Pacientes com reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.</p> <p>[Fonte: Transcrição das contraindicações conforme consta em bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=146820112)]</p>
13	Precauções	<p>Imunizações: deve ser evitado o uso de vacinas vivas em pacientes tratados com tildrakizumabe.</p> <p>Hipersensibilidade: foram reportados angioedema e urticária relacionados ao tildrakizumabe em estudos clínicos. No caso de uma reação de hipersensibilidade grave, deve ser descontinuado o uso do medicamento e iniciada a terapia adequada.</p>

	<p>Infecções: o uso de tildrakizumabe pode aumentar o risco de infecções, especialmente respiratórias superiores. A diferença de frequência de infecções no grupo de intervenção comparado ao placebo foi < 1%, sendo raras as infecções graves em ambos os grupos ($\leq 0,3\%$). Contudo, os ensaios clínicos não incluíram participantes com infecções ativas ou histórico de infecções recorrentes. Pacientes com infecções ativas clinicamente importantes não devem iniciar o tratamento até que a infecção seja resolvida ou tratada adequadamente. Em casos de infecção crônica ou recorrente, os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados antes da prescrição do tildrakizumabe. Recomenda-se monitorar de perto pacientes que desenvolvam infecções durante o uso do medicamento e considerar a suspensão do tratamento até que a infecção resolva. Todos os pacientes devem ser avaliados para tuberculose antes do uso do tildrakizumabe e monitorados quanto a sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento. Este medicamento não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. A terapia antituberculose deve ser realizada previamente ao uso do tildrakizumabe nos casos de doença latente e considerada em pacientes com histórico anterior de tuberculose latente ou ativa sem confirmação de tratamento adequado.</p> <p>Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade: não foram realizados estudos em animais para avaliação desses aspectos. Não se observou efeito sobre os parâmetros de fertilidade em macacos cinomolgos de ambos os sexos tratados com tildrakizumabe, porém eles não foram acasalados para avaliar o comprometimento da fertilidade.</p> <p>Gravidez: Uma vez que a IgG humana atravessa a barreira placentária, o tildrakizumabe pode ser transferido da mãe para o feto. Contudo, os dados sobre o uso deste medicamento por mulheres grávidas são insuficientes para informar os riscos associados.</p> <p>Amamentação: sabe-se que a IgG humana está presente no leite materno e o tildrakizumabe foi detectado no leite de macacos. Diante da ausência de evidências sobre a presença de tildrakizumabe no leite</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>humano e os efeitos no lactente, os benefícios da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo uso de tildrakizumabe e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente resultantes do medicamento ou da condição materna subjacente.</p> <p>Outras advertências e precauções: por conter sacarose, o tildrakizumabe deve ser utilizado com cautela por pacientes com diabetes e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e com insuficiência de sacarose-isomaltase.</p> <p>[Fonte: Transcrição das advertências e precauções segundo a bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=146820112)]</p>
14	Eventos adversos	<p>Reação muito comum (> 10% dos pacientes): distúrbios respiratórios (nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior e faringite).</p> <p>Reação comum (1% a <10% dos pacientes): distúrbios gerais e condições do local de administração (urticária no local da injeção, prurido, dor, reação, eritema, inflamação, edema, hematoma e hemorragia); distúrbios gastrointestinais (diarreia).</p> <p>Reação incomum (0,1% a <1% dos pacientes): distúrbios gerais e condições do local de administração (dor nas extremidades); distúrbios do sistema nervoso (tontura).</p> <p>[Fonte: Transcrição das reações adversas listadas na bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=146820112)]</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica

O PROPONENTE apresentou informações sobre a tecnologia na página 23 do dossiê de evidências clínicas (20242000227_PTC - Revisão Sistemática), compreendendo sua indicação conforme bula, indicação proposta para incorporação, mecanismo de ação e posologia e Preço CMED.

Para elaboração do Quadro 4 contendo a ficha técnica da tecnologia, tais informações foram conferidas e ampliadas por meio de consulta à bula do medicamento tildrakizumabe e às bases de patentes da *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Destaca-se que a única indicação apresentada na bula do tildrakizumabe se trata especificamente do tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. Tal indicação, aprovada pela Anvisa, corresponde à que foi proposta pelo proponente.

Por outro lado, conforme o item 1.3.1 (Tratamentos disponíveis no Brasil) do dossiê de evidências clínicas submetido pelo proponente (documento 20242000227_PTC) e o fluxo da linha de cuidado de adultos com psoríase moderada a grave na saúde suplementar (indicando o cenário atual e caso haja a incorporação do tildrakizumabe – documento 20242000227_Diretriz de Utilização – DUT), a DUT nº 65.5 é mais abrangente. Compreende o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a) Índice da Gravidade da Psoríase por Área – PASI superior a 10; b) Acometimento superior a 10% da superfície corporal; c) Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia – DLQI superior a 10; d) Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; e) Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; f) Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.

Tendo em vista as características dos medicamentos biológicos para tratamento da psoríase disponíveis atualmente no Sistema de Saúde Suplementar elencadas no QUADRO 3, é importante mencionar também que o tildrakizumabe possui meia-vida de 23 dias e não interfere na metabolização pela CYP-450.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC)³².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(X) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
<p>Embora não seja mencionado diretamente que se trata de um PTC, no item 3.1 (Metodologia) do dossiê de evidências científicas (20242000227_PTC - Revisão Sistemática), é informado que “a busca ocorreu de acordo com orientações presentes na Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico Científicos do Ministério da Saúde”. Esse tipo de síntese de evidências está em conformidade com os procedimentos metodológicos adotados ao longo do respectivo documento apresentado pelo PROPONENTE.</p> <p>Assim como a revisão sistemática, o PTC atende ao objetivo e metodologia empregada para a avaliação das evidências de eficácia e segurança de uma tecnologia proposta para inclusão no Rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS. Este foi o tipo de síntese realizado na análise crítica pelo PARECERISTA, levando em consideração as recomendações das diretrizes metodológicas de elaboração de PTC publicadas pelo Ministério da Saúde³².</p>

5.1. Pergunta estruturada

PROPONENTE: Ilumya® (Tildrakizumabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando comparado aos medicamentos biológicos disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar?

PARECERISTA: O uso do tildrakizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) quando comparado ao adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe?

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Componente	Proponente	Parecerista
População	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Adultos com psoríase moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Tildrakizumabe	Idem
Comparador	Adalimumabe, certolizumabe-pegol, etanercepte, infliximabe, guselcumabe, risanquizumabe, ustequinumabe, ixequizumabe, secuquinumabe e placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumabe • Brodalumabe • Certolizumabe pegol • Etanercepte • Guselcumabe • Infliximabe • Ixequizumabe • Risanquizumabe • Secuquinumabe • Ustequinumabe
Desfechos (outcomes)	<p><i>Eficácia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medidas de PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>; Índice de gravidade e área de psoríase) • PGA (<i>Physician Global Assessment</i>; Avaliação global pelo médico) • Tempo para recaída após descontinuação do medicamento • Outros desfechos de eficácia para o tratamento de psoríase <p><i>Segurança:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gerais • Eventos adversos graves • Eventos adversos de interesse especial <p><i>Qualidade de vida:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>), 5-item WHO <i>Well-being Index</i> (WHO-5) e outras ferramentas para avaliar qualidade de vida 	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes que atingiram PASI 90 na fase de indução • Eventos adversos graves <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes que atingiram PASI 75 nas fases de indução e manutenção • Proporção de pacientes que atingiram PASI 90 na fase de manutenção • Proporção de pacientes que atingiram PASI 100 nas fases de indução e manutenção • Resposta da avaliação global pelo médico (PGA) 0/1 • Sobrevida do medicamento • Tempo de recaída após a descontinuação do medicamento • Qualidade de vida (mensurada por ferramentas específicas, como DLQI e/ou P-SIM) • Eventos adversos gerais • Eventos adversos relacionados ao tratamento

Tipo de estudo	<ul style="list-style-type: none"> Estudos clínicos randomizados de fase 3 e estudos de <i>follow up</i> Metanálises e estudos de comparação indireta de estudos clínicos randomizados de fase 3 Estudos de fase IV e observacionais prospectivos 	<ul style="list-style-type: none"> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) Ensaio clínicos randomizados Estudos observacionais comparativos (coortes retrospectivas ou prospectivas)
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; P-SIM: *Psoriasis Symptoms and Impacts Measure*.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

A pergunta de pesquisa apresentada pelo PROPONENTE encontra-se alinhada ao pedido apresentado para inclusão do tildrakizumabe no Rol da ANS. Já em sua formulação segundo o acrônimo PICOT, é especificado se tratar da psoríase em placas, além de detalhar quais os imunobiológicos considerados como comparadores (aqueles disponíveis no Rol na ocasião de elaboração do dossiê de evidências científicas), os desfechos avaliados e o tipo de estudo de interesse.

O PARECERISTA realizou as seguintes alterações nos componentes da pergunta estruturada:

- Quanto à população: ampliada de modo a compreender pacientes com a doença moderada a grave, sem se restringir à psoríase em placas – para alinhamento à população da DUT nº 65.5 da RN nº 465/2021 e suas alterações (RN nº 536/2022, RN nº 553/2022 e RN nº 611/2024).
- Quanto aos comparadores: inclusão do brodalumabe, considerando sua recente incorporação no Rol da ANS – conforme RN nº 611, de 30 de julho de 2024. Dada as opções de tratamento disponíveis, optou-se pela não inclusão de comparações com o placebo.
- Quanto aos desfechos: classificação em primários (um de eficácia e um de segurança) e secundários, em consonância com as diretrizes metodológicas de PTC; detalhamento dos desfechos relacionados às medidas de PASI e inclusão da sobrevida do medicamento, além da especificação do escore de PGA (0/1), de eventos adversos relacionados ao tratamento e de ferramentas de qualidade de vida voltadas para a psoríase. Dada a abrangência dos desfechos elencados, foi excluída a menção a “Outros desfechos de eficácia para o tratamento de psoríase”.
- Quanto ao tipo de estudo: atualizado de modo a compreender revisões sistemáticas (com e sem metanálise), ensaios clínicos randomizados (incluindo seus estudos de *follow-up*, conforme detalhado nos critérios de elegibilidade) e estudos observacionais comparativos (coortes retrospectivas ou prospectivas).

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOT estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no QUADRO 6. **CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (VERSÃO DO PROPONENTE E DO PARECERISTA)**.

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PICOT)	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos com psoríase em placas moderada a grave que podem se beneficiar com o uso de injeções, pílulas (terapia sistêmica) ou fototerapia (tratamento com luz ultravioleta A ou ultravioleta B). • Comparações de tildrakizumabe com adalimumabe, certolizumabe-pegol, etanercepte, infliximabe, guselcumabe, risankizumabe, ustekinumabe, ixekizumabe, secukinumabe e placebo. • Desfechos relacionados à eficácia, segurança e qualidade de vida. • Estudos clínicos randomizados (ECR) de fase 3 e de <i>follow up</i> de ECR, metanálises e estudos de comparação indireta que avaliaram o uso de tildrakizumabe para psoríase em placas moderada a grave, além de estudos de fase IV e estudos observacionais prospectivos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos com psoríase moderada a grave, com indicação para a terapia imunobiológica conforme os critérios da DUT nº 65.5. • Comparações diretas ou indiretas de tildrakizumabe com o adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixekizumabe, risankizumabe, secukinumabe e ustekinumabe. • Estudos que relatassem pelo menos um dos desfechos elencados na PICOT. • Os delineamentos elegíveis foram: 1) Revisões sistemáticas de ensaios clínicos e/ou estudos observacionais, sem ou com realização de meta-análise (padrão ou de comparação indireta); 2) ensaios clínicos randomizados, incluindo resultados de fase de extensão e respectivos estudos de <i>follow-up</i>; 3) estudos observacionais comparativos (coortes retrospectivas ou prospectivas).

Exclusão (PICOT)	Estudos sem possibilidade de acesso ao texto completo.	Estudos não disponibilizados na íntegra (resumos ou pôsteres de congresso/conferência) e outros tipos de publicações (comentários, cartas ao editor, editoriais, relatórios técnicos e protocolos de estudos) ou desenhos de estudos não incluídos na PICOT.
Outros critérios	<ul style="list-style-type: none"> No caso de algum desfecho não ter sido contemplado na metanálise/comparação indireta mais recente, mas incluído em outra metanálise, ambos estudos foram incluídos. Quando mais de uma metanálise/comparação indireta atendeu aos critérios de inclusão, foram selecionados os estudos mais abrangentes em termos de medicamentos, desfechos avaliados e data de busca. Foram incluídos estudos em português, espanhol e inglês. 	<ul style="list-style-type: none"> Não foram aplicadas restrições para data ou idioma de publicação. Priorizou-se revisões sistemáticas com maior alinhamento ao escopo da PICOT, de maior rigor metodológico e maior atualização das buscas. Na ausência de estudos <i>head-to-head</i>, foram consideradas evidências provenientes de comparações indiretas. Estudos observacionais de coorte com seguimento mínimo de um ano foram considerados na ausência de evidências provenientes de revisões sistemáticas e ensaios clínicos.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<p>Os critérios de elegibilidade adotados pelo PARECERISTA apresentaram diferenças em relação aqueles do PROPONENTE, refletindo as particularidades dos componentes da pergunta PICOT e dos critérios de priorização considerados.</p> <p>Ressalta-se que a população indicada pelo PARECERISTA está alinhada à DUT 65.5 – no caso, pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos</p>

um dos seguintes critérios: a) Índice da Gravidade da Psoríase por Área – PASI superior a 10; b) acometimento superior a 10% da superfície corporal; c) Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia – DLQI superior a 10; d) psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; e) psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; f) psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.

Ademais, na seleção dos estudos, o PARECERISTA priorizou revisões sistemáticas com maior alinhamento ao escopo da PICOT de interesse, maior rigor metodológico e maior atualização das buscas. Também foi destacado o uso de evidências provenientes de comparações indiretas, na ausência de estudos *head-to-head*. Na falta de revisões sistemáticas e ensaios clínicos, foram considerados os estudos observacionais de coorte com seguimento mínimo de um ano.

5.3. Busca por evidências

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE, via Pubmed	Proponente	317
	(Tildrakizumab OR "MK-3222" OR ILUMYA OR Ilumetri) OR (tildrakizumab [Supplementary Concept]) [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – PROPONENTE – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 113].	[18/07/2024]
	Parecerista	302
	((Psoriasis[MeSH Terms]) OR ((Psoriasis) OR (Psoríases) OR (Pustulosis of Palms and Soles) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Pustular Psoriasis of Palms and Soles))) AND (("tildrakizumab" [Supplementary Concept]) OR ((tildrakizumab) OR (SCH 900222) OR (SCH-900222) OR (MK-3222) OR (Ilumya) OR (Ilumetri)))	[07/01/2025]

EMBASE	Proponente	266
	'tildrakizumab'/exp OR tildrakizumab OR 'mk-3222'/exp OR 'mk-3222' OR 'ilumya'/exp OR ilumya OR 'ilumetri'/exp OR ilumetri #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – PROponente – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 113].	[18/07/2024]
	Parecerista	564
	('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra' OR 'psoriasis') AND ('tildrakizumab'/exp OR 'ilumetri' OR 'ilumya' OR 'mk 3222' OR 'mk3222' OR 'sch 900222' OR 'sch900222' OR 'sunpg 1622' OR 'sunpg 1623' OR 'sunpg1622' OR 'sunpg1623' OR 'tildrakizumab asmn' OR 'tildrakizumab- asmn' OR 'tildrakizumab') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	[07/01/2025]
COCHRANE LIBRARY	Proponente	210
	Tildrakizumab in Title Abstract Keyword OR MK-3222 in Title Abstract Keyword OR ILUMYA in Title Abstract Keyword OR Ilumetri in Title Abstract Keyword Filtro: revisão Cochrane e estudo clínico [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – PROponente – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 113].	[18/07/2024]
	Parecerista	215
	#1) MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees #2) (Psoriasis) OR (Pustulosis of Palms and Soles) OR (Pustular Psoriasis of Palms and Soles) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Psoriasis) #3) #1 OR #2 #4) (tildrakizumab) OR (SCH 900222) OR (SCH-900222) OR (MK-3222) OR (Ilumya) OR (Ilumetri) #5) #3 AND #4	[07/01/2025]
LILACS Plus, via BVS	Proponente	-
	Não realizada	
	Parecerista	02
	((mh:"Psoríase") OR (Psoríase) OR (Psoriasis) OR (Psoríase Pustular de Palmas e Plantas dos Pés) OR (Pustulose Palmoplantar) OR (Pustulose de Palmas e Plantas dos Pés)) AND ((Tildrakizumabe) OR (Tildrakizumab) OR (SCH 900222) OR (SCH-900222) OR (MK-3222) OR (Ilumya) OR (Ilumetri))	[07/01/2025]

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Fonte	Proponente	Parecerista
Busca manual	<p>O PROPONENTE relatou que foi realizada uma busca complementar pela consulta nas referências dos estudos incluídos.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 24].</p>	<p>As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais na lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos e dos relatórios das agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS).</p>
Agências de ATS	<p>Foram reportadas as recomendações das agências internacionais <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE, da Inglaterra e País de Gales) e <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS, da França).</p> <p>[Informações apresentadas no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, páginas 16, 17 e 19].</p>	<p>Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de ATS do Brasil e internacionais – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE, Inglaterra e País de Gales); <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH, Canadá); <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC, Austrália); <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC, Escócia) e <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS, França) – páginas 123 a 131 do RAC.</p>
Registro de ensaios clínicos	<p>Embora o PROPONENTE não tenha incluído registros de ECR em sua síntese de evidências clínicas, eles foram recuperados por meio da busca na <i>Cochrane Library</i>, contemplando a <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL).</p>	<p>Além da CENTRAL (via <i>Cochrane Library</i>, conforme Quadro 7), o PARECERISTA realizou busca na base <i>ClinicalTrials.gov</i> por registros de ECR comparando o tildrakizumabe com o adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanzumabe, secuquimumabe e ustequimumabe.</p> <p>(Psoriasis) AND (Tildrakizumab)</p> <p>[07/01/2025]</p>

		34 registros identificados, porém, nenhum compreendendo os comparadores de interesse.
Literatura cinzenta	Não informado.	<p>O PARECERISTA realizou busca na base <i>Data Archiving and Networked Services</i> (DANS) – <i>Data Station Life Sciences</i>.</p> <p>(Psoriasis) AND (Tildrakizumab)</p> <p>[07/01/2025]</p> <p>Nenhum registro foi identificado.</p>

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca	
<p>O PROPONENTE utilizou diferentes fontes de informações e estratégias de buscas incluindo vocabulário estruturado e sinônimos relacionados à intervenção de interesse (tildrakizumabe).</p> <p>O PARECERISTA sensibilizou as estratégias de buscas com termos sinônimos referentes à condição clínica (psoríase) e à intervenção (tildrakizumabe) de interesse, atualizando o levantamento bibliográfico. Adicionalmente às bases eletrônicas consideradas pelo PROPONENTE (Medline/PubMed, Embase e Cochrane), o PARECERISTA incluiu a LILACS, a <i>ClinicalTrials.gov</i> e a <i>Data Archiving and Networked Services</i> (DANS), além do sítio de agências de ATS adicionais.</p> <p>Tanto o PROPONENTE quanto o PARECERISTA realizaram buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos no PTC. O PARECERISTA verificou também os estudos incluídos nos relatórios das agências de ATS.</p>	

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Não informado	Embora não seja obrigatório o uso de ferramentas para seleção de estudos, seu uso pode facilitar atividades como a organização dos registros identificados, remoção das duplicatas e verificação da concordância entre os revisores.	EndNote® e Rayyan®
Revisores envolvidos	A busca e seleção foram realizadas por 2 revisores de modo independente.	Adequada.	Um revisor
Resolução divergências	Consenso	Adequada.	Não se aplica
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Planilha estruturada no Microsoft Office Excel®	Adequada	Formulário padronizado em Microsoft Office Excel®
Revisores envolvidos	Um revisor	Na elaboração de um PTC, a extração dos dados pode ser realizada um avaliador. Sua realização de forma independente por dois revisores reduz a ocorrência de erros nesta etapa.	Um revisor

Resolução divergências	Não se aplica	No caso de extração dos dados realizada por dois revisores, recomenda-se a resolução de divergências a partir do consenso ou consulta a um terceiro revisor.	Não se aplica
-----------------------------------	---------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados

A seleção dos estudos pelo PROPONENTE foi realizada por dois revisores independentes e a extração dos dados se deu por um revisor. Na análise crítica do PARECERISTA, tais etapas foram realizadas por um único revisor.

De acordo com as diretrizes metodológicas de elaboração de PTC³², a seleção dos estudos e extração de dados podem ser realizadas por um avaliador. Se possível, recomenda-se que essas etapas sejam feitas por dois avaliadores independentes, sendo as discordâncias resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro avaliador³². Tais cuidados são importantes para minimizar a ocorrência de erros durante essas etapas do estudo.

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

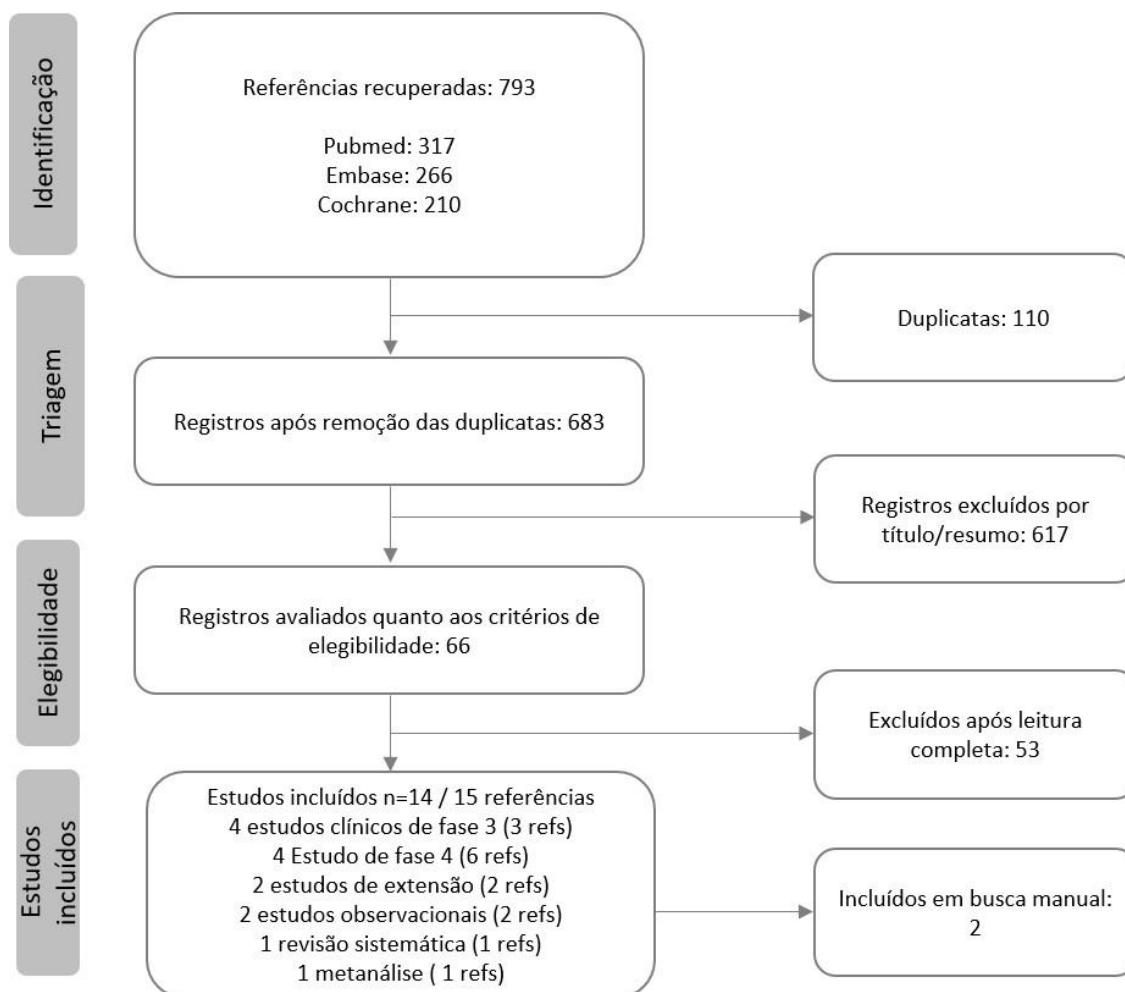
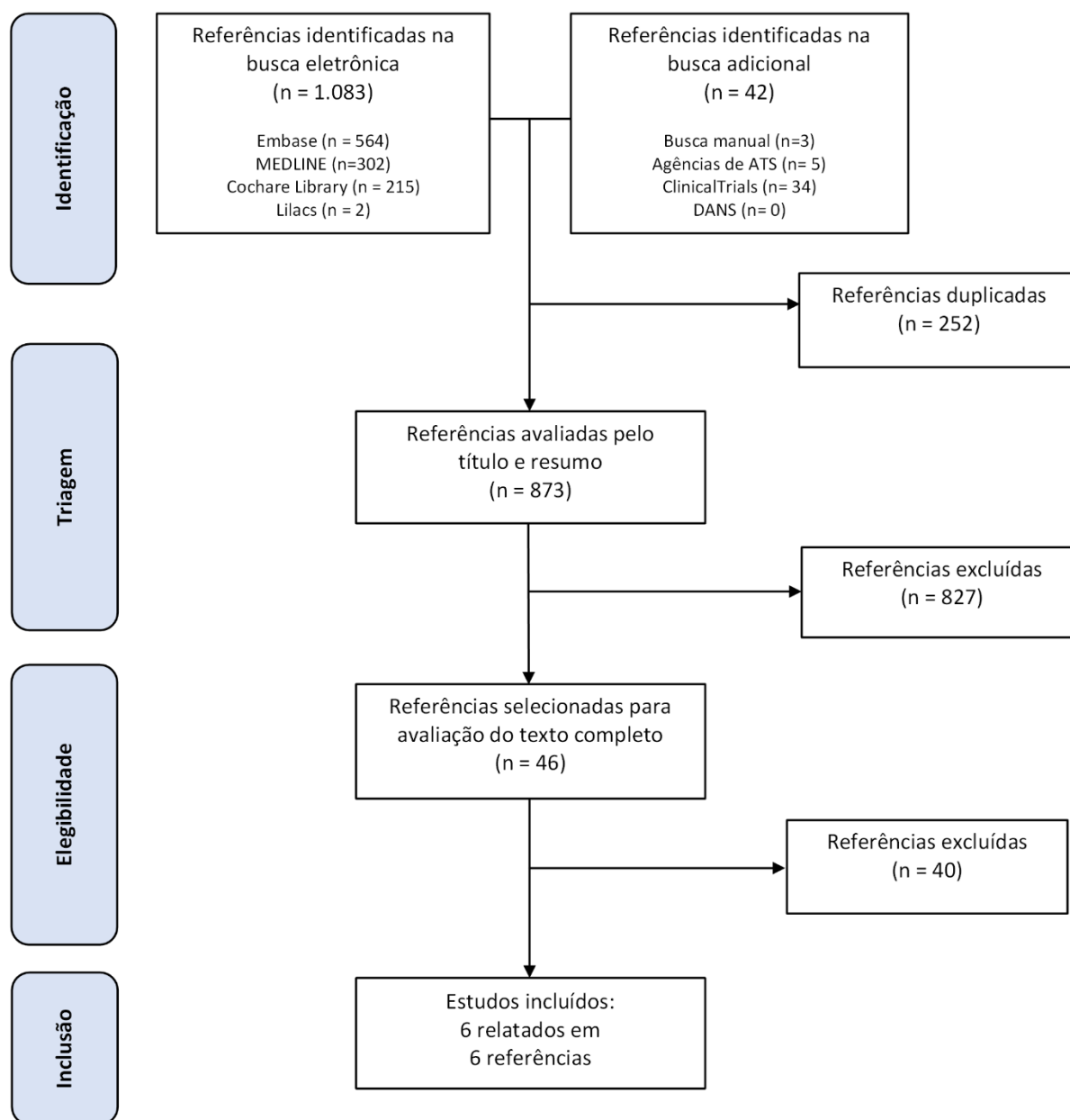


Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE apresentou adequadamente o fluxograma PRISMA referente ao processo de seleção dos estudos. As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA se devem, especialmente, às fontes e estratégias de busca empregadas por cada um, além atualização das buscas e dos critérios de priorização considerados pelo PARECERISTA.

O PROPONENTE reportou que incluiu 14 estudos, relatados em 15 publicações: quatro ensaios clínicos de fase 3 [Reich *et al.* (2017)³³, Gebauer *et al.* (2024)³⁴, Yu *et al.* (2024)³⁵], quatro estudos de fase 4 [Augustin *et al.* (2023)³⁶, Augustin *et al.* (2024)³⁷, Bhatia *et al.* (2023)³⁸, Costanzo *et al.* (2023)³⁹, Heim *et al.* (2023)⁴⁰, Sommer *et al.* (2023)⁴¹], dois estudos de *follow-up* [Blauvet *et al.* (2019)⁴², Thaci *et al.* (2021)⁴³], dois estudos observacionais prospectivos [Drerup *et al.* (2022)⁴⁴, Tsianakas *et al.* (2023)⁴⁵], uma revisão sistemática [Regnault *et al.* (2022)⁴⁶] e uma meta-análise com comparação indireta [Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷].

Apesar de outras meta-análises identificadas, o PROPONENTE selecionou a de Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷, por sua maior abrangência – em termos de intervenções, desfechos avaliados e data de atualização das buscas – e alta qualidade metodológica desta revisão sistemática. Foi destacada a inclusão de Regnault *et al.* (2022)⁴⁶, por apresentar desfecho não contemplado em Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷.

O PARECERISTA observou que, entre as referências incluídas pelo PROPONENTE, constam três estudos de fase 4 – ao invés de quatro; possivelmente pela contagem duplicada do NCT03718299, conforme elencado no quadro de caracterização dos estudos (Quadro 5 do documento 20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 28; Quadro 12 do presente RAC, página 52).

O PROPONENTE apresentou as fases de extensão de dois ECRs separadamente no fluxograma, contabilizando-as como dois estudos independentes relatados em duas publicações. Embora esse formato esteja adequado para destacar as especificidades dos desenhos, tais fases poderiam ser contabilizadas como parte integrante dos ensaios clínicos (estudo-base), em consonância com seus respectivos registros no ClinicalTrials (NCT01722331 e NCT01729754). Quanto às duas publicações citadas, Thaci *et al.* (2021)⁴³ compreenderam dados da fase de extensão (5 anos) de dois ECR, porém Blauvet *et al.* (2019)⁴² realizaram análise pós-hoc com dados dos estudos-base (até 52 semanas)

No mais, Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ e Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷ poderiam ser elencados no fluxograma de seleção de estudos como duas revisões sistemáticas, evidenciando a similaridade do tipo de estudo.

O PARECERISTA considerou seis estudos/publicações, sendo quatro revisões sistemáticas⁴⁶⁻⁴⁹, um ECR³³ e um estudo observacional⁵⁰. Além de Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ e Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷ (também selecionadas pelo PROPONENTE), as demais revisões trazem achados adicionais relacionados à população⁴⁹ e ao desfecho⁴⁸ da PICOT do PARECERISTA.

Para o ECR incluído pelo PARECERISTA, os dados foram obtidos de uma publicação³³ que avaliou o tildrakizumabe comparado ao etanercepte, além de outros grupos, compreendendo um tempo de seguimento maior do que Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷. Os demais estudos primários considerados pelo

PROPONENTE não foram incluídos pelo PARECERISTA, uma vez que não apresentam resultados comparativos do tildrakizumabe em relação aos imunobiológicos de interesse ou estão contidos nas revisões sistemáticas que integram sua síntese de evidências clínicas. Ademais, o PARECERISTA incluiu um estudo observacional com resultados comparativos de longo prazo⁵⁰, não contemplado em tais revisões.

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Ajenthien <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Armstrong <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Armstrong <i>et al.</i> (2020)	Revisão narrativa
Armstrong <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Armstrong <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Bardazzi <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Becher <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Berenguer-Ruiz <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Burlando <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Calapai <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Caldarola <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Cameron <i>et al.</i> (2016)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Campione <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Cantrell <i>et al.</i> (2021)	Análise contemplada em Regnault 2022
Chohan <i>et al.</i> (2020)	Estudo de fase 2

Chohan <i>et al.</i> (2020)	Estudo de fase 2
Di Brizzi <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Du Jardin <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Egeberg <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Egeberg <i>et al.</i> (2023)	Desfecho fora do PICO
Elgaard <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Fahrbach K <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Graier <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Kishimoto <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Leonardi <i>et al.</i> (2022)	Desfecho fora do PICO
Mastorino <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Mastorino <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Megna <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Naik <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Narcisi <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
NCT01225731	Estudo de fase 2
Norden <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Papp <i>et al.</i> (2017)	Análise de extensão com tempo inferior ao estudo de Thaci 2021 (5 anos)
Papp <i>et al.</i> (2018)	Análise de extensão com tempo inferior ao estudo de Thaci 2021 (5 anos)
Reich <i>et al.</i> (2020)	Análise de extensão com tempo inferior ao estudo de Thaci 2021 (5 anos)
Reich <i>et al.</i> (2018)	Análise de extensão com tempo inferior ao estudo de Thaci 2021 (5 anos)

Reich <i>et al.</i> (2016)	Análise de extensão com tempo inferior ao estudo de Thaci 2021 (5 anos)
Reich <i>et al.</i> (2020)	Análise de extensão com tempo inferior ao estudo de Thaci 2021 (5 anos)
Ruggiero <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo
Ruggiero <i>et al.</i> (2023)	Revisão de estudos de vida real
Ruggiero <i>et al.</i> (2022)	Apresenta apenas um estudo prospectivo já selecionado
Ruggiero <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Ruiz-Villaverde <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Shear <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Ter Haar <i>et al.</i> (2023)	Pacientes fora do PICO
Thaci <i>et al.</i> (2022)	Pacientes fora do PICO
Thaçi <i>et al.</i> (2022)	Paciente/desfecho fora do PICO
Torres <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Torres <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
Tyring <i>et al.</i> (2016)	Estudo observacional retrospectivo
Warren <i>et al.</i> (2021)	Análise contemplada em Regnault 2022
Warren <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática / metanálise menos abrangente em termos de intervenção e/ou desfechos que Sbidian 2023
Wei <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional retrospectivo
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Mercadal-Orfila <i>et al.</i> (2024)	Estudo observacional sem resultados comparativos por imunobiológico.
Tsai <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática com dados limitados à população asiática.
Mansilla-Polo <i>et al.</i> (2024)	Publicação do tipo carta ao editor, sem especificação da severidade da psoríase entre os pacientes incluídos no estudo.

De Sarro <i>et al.</i> (2024)	Não apresentou resultados comparativos em relação ao tratamento com o tildrakizumabe.
Ismail <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico e com menor abrangência de desfechos e de estudos incluídos que Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Tskhvarashvili <i>et al.</i> (2024)	Não apresentou resultados comparativos em relação ao tratamento com o tildrakizumabe.
Ting <i>et al.</i> (2024)	Não apresentou resultados comparativos em relação ao tratamento com o tildrakizumabe.
Fiorillo <i>et al.</i> (2024)	Não apresentou resultados comparativos em relação ao tratamento com o tildrakizumabe.
Mastorino <i>et al.</i> (2024)	Estudo observacional incluído na revisão sistemática de Thomas <i>et al.</i> (2024).
Tada <i>et al.</i> (2024)	Não apresentou resultados comparativos em relação ao tratamento com o tildrakizumabe.
Krzysztofik <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática que avaliou apenas os desfechos de risco de melanoma e de câncer de pele não melanoma, sem compreender especificamente a população de interesse – incluídos pacientes com psoríase (sem especificar o tipo e severidade da doença) e artrite psoriásica.
Mastorino <i>et al.</i> (2023)	Artigo não disponível na íntegra.
Ruggiero <i>et al.</i> (2022a)	Não se trata de revisão sistemática nem de outro desenho de interesse.
Ruggiero <i>et al.</i> (2022b)	Não se trata de revisão sistemática nem de outro desenho de interesse.
Torres <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional incluído na revisão sistemática de Thomas <i>et al.</i> (2024).
Graier <i>et al.</i> (2022)	Estudo observacional compreendendo pacientes com psoríase em placas (sem especificar a gravidade), com apenas dois pacientes com 12 meses de seguimento no grupo tratado com tildrakizumabe .
Sbidian <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática atualizada por Sbidian <i>et al.</i> (2023)
Narcisi <i>et al.</i> (2022).	Estudo observacional com apenas 7 pacientes tratados com tildrakizumabe, sem seguimento igual ou acima de um ano.
Naik <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023). Também não apresentou resultados comparativos da magnitude do efeito dos desfechos entre os imunobiológicos avaliados.

Armstrong <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Fahrbach <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Shear <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Torres <i>et al.</i> (2021)	Não apresentou resultados comparativos em relação ao tratamento com o tildrakizumabe.
He <i>et al.</i> (2021)	Revisão de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Armstrong <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Crisafulli <i>et al.</i> (2021)	Revisão de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023). Também não compreendeu especificamente a população de interesse – incluídos pacientes com psoríase (sem especificar o tipo e severidade da doença), artrite psoriásica e hidradenite supurativa.
Xu <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Mahil <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Du <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Shi <i>et al.</i> (2020)	Revisão de menor rigor metodológico, menor abrangência de desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Li <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).

Warren <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Sbidian <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática atualizada por Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Egeberg <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Crowley <i>et al.</i> (2019)	Não se trata de revisão sistemática nem de outro desenho de interesse.
Sawyer <i>et al.</i> (2019)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de desfechos e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Kolli <i>et al.</i> (2019)	Não se trata de revisão sistemática nem de outro desenho de interesse.
Cameron <i>et al.</i> (2019)	Revisão sistemática de menor abrangência de intervenções e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian (2023).
Sbidian <i>et al.</i> (2017)	Revisão sistemática atualizada por Sbidian <i>et al.</i> (2023).
Tausend <i>et al.</i> (2014)	Revisão sistemática de menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e com atualização das buscas anterior à revisão sistemática de Sbidian <i>et al.</i> (2023).

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

Os motivos informados para exclusão dos estudos pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA estão alinhados aos critérios de elegibilidade adotados.

O PROPONENTE excluiu 53 referências após leitura do texto completo, cujas referências e respectivos motivos de exclusão foram detalhados no Apêndice C do dossiê de evidências científicas (20242000227_PTC - Revisão Sistemática, páginas 115 a 120).

O PARECERISTA apresentou a lista de estudos excluídos⁵¹⁻⁹⁰ na etapa de elegibilidade, com as respectivas justificativas, frente à atualização das buscas e seleção dos estudos. Tais motivos compreenderam o tipo de publicação (revisões não sistemáticas e carta ao editor), a ausência de comparação direta ou indireta do tildrakizumabe com os medicamentos biológicos avaliados, diferenças quanto à população de interesse (inclusão de indivíduos com outras doenças, como artrite psoriásica e hidradenite supurativa, ou populações restritas – por ex: asiática). Para os estudos observacionais, destaca-se, ainda, a exclusão por já estar contemplado em uma revisão sistemática

incluída na síntese de evidências, além do tamanho amostral insuficiente e seguimento inferior a um ano. Entre as revisões sistemáticas excluídas, os motivos foram relacionados ao menor rigor metodológico, menor abrangência de intervenções e/ou desfechos e atualização das buscas anterior à das revisões incluídas, além das versões anteriores de Sbidian et al. (2023)⁴⁷.

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente	
Estudo	PICO
Não informado	Não informado
Parecerista	
Estudo	PICO
Não localizado	Não foram identificados ECR em andamento com comparação direta entre os medicamentos biológicos de interesse na base de registros <i>ClinicalTrials.gov</i>

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>O PROPONENTE não menciona a realização de busca específica para o levantamento de registros de ECR.</p> <p>Em consulta ao <i>ClinicalTrials.gov</i>, o PARECERISTA encontrou 34 registros, porém nenhum correspondente a ECR em andamento comparando o tildrakizumabe com o adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu 11 estudos, provenientes de quatro ensaios clínicos de fase 3^{33-35,42,43}, três estudos de fase 4³⁶⁻⁴¹, dois estudos observacionais de coorte prospectivos^{44,45} e duas revisões sistemáticas^{46,47} (Quadro 12).

O PARECERISTA selecionou quatro revisões sistemáticas⁴⁶⁻⁴⁹ – duas delas também incluídas pelo PROPONENTE^{46,47} –, um ECR³³ e um estudo observacional⁵⁰ (Quadro 13).

Quadro 12. Características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE

Autor	Número do Estudo	Desenho do estudo	Tipo de desfecho	Tempo de avaliação
Reich 2017	NCT01722331 (reSURFACE 1) e NCT01729754 (reSURFACE 2)	Estudo clínico fase 3	Eficácia e segurança	Desfechos primários - semana 12 Desfechos secundários - resultados até a semana 28
Thaci 2021		Estudo clínico fase 3 - extensão	Eficácia e segurança	> anos
Blauvet 2019		Estudo clínico fase 3 - extensão	Qualidade de vida	52 semanas
Costanzo 2023	NCT 04229836 (TRIBUTE study)	Estudo de fase 4	Efetividade e segurança	24 semanas
Bhatia 2023	NCT 03718299	Estudo de fase 4	Qualidade de vida	28 semanas
Heim 2023		Estudo de fase 4	Eficácia e segurança	28 semanas
Tsianakas 2022	-	Estudo observacional prospectivo	Efetividade e segurança	52 semanas
Drerup 2022	-	Estudo observacional prospectivo	Efetividade e segurança	76 semanas
Regnault 2022	-	Revisão sistemática	Tempo para recaída	-
Sbidian 2023	-	Metanálise em rede	Eficácia e segurança	- Fase de indução, 8 a 24 semanas após a randomização; 12 semanas para o tildraquizumabe - 52 semanas, porém, sem avaliação do tildraquizumabe a longo prazo
Augustin, 2023a	NCT04823247	Estudo de fase 4	Qualidade de vida	52 semanas (estudo de 2 anos)
Sommer, 2023				
Augustin, 2023b				
Yu, 2024	NCT05108766	Estudo clínico de fase 3	Eficácia e segurança	12 semanas
Gebauer, 2024	NCT03897088	Estudo clínico de fase 3b	Eficácia e segurança	16 semanas (estudo de 52 semanas)

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

Estudo	Desenho	População	Medicamentos ^A	Desfechos	Fonte dos dados
Sbidian <i>et al.</i> (2023) ⁴⁷	Revisão sistemática viva (<i>living systematic review</i>) com metanálise em rede	Adultos com psoríase em placas moderada a grave ou com artrite psoriásica acompanhada de psoríase moderada a grave, independentemente do estágio de tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ● Adalimumabe ● Brodalumabe ● Certolizumabe pegol ● Etanercepte ● Guselcumabe ● Infliximabe ● Ixequizumabe ● Risanquizumabe ● Secuquinumabe ● Tildrakizumabe ● Ustequinumabe 	<p><i>Desfechos primários^B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Proporção de participantes que alcançaram PASI 90 na fase de indução ● Proporção de participantes com EAs graves na fase de indução <p><i>Desfechos secundários^B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Proporção de participantes que alcançaram PASI 75 na fase de indução ● Proporção de participantes que alcançaram PGA 0/1 na fase de indução ● QV na fase de indução (DLQI, Skindex, PDI ou PSI) ● Proporção de participantes com EAs na fase de indução 	ECR Excluídos estudos de fase 1, <i>cross-over</i> e não randomizados
ReSURFACE 2 ³³	ECR (fase 3)	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave avaliados em 132 centros na Áustria, Bélgica, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, França, Alemanha, Hungria, Itália, Israel, Países Baixos, Polônia e Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> ● Tildrakizumabe ● Etanercepte 	<p><i>Desfechos primários^B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● PASI 75 na semana 12 ● PGA 0/1 na semana 12 <p><i>Desfechos secundários^B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● PASI 75 e PGA 0/1 (semanas 28, 40 e 52) ● PASI 90 e PASI 100 (semanas 12, 28, 40 e 52) ● DLQI (semanas 12, 28, 40 e 52) ● EAs 	314 participantes no grupo tratado com tildrakizumabe 200 mg, 307 no grupo tildrakizumabe 100 mg e 313 no grupo etanercepte
Thomas <i>et al.</i> (2024) ⁴⁸	Revisão sistemática com metanálise baseada em curvas de Kaplan-Meier	Adultos com psoríase em placas	<ul style="list-style-type: none"> ● Brodalumabe ● Guselcumabe ● Ixeczumabe ● Risanquizumabe ● Secucinumabe ● Tildrakizumabe 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida do medicamento 	Coorte Excluídos estudos cujo foco foram pacientes com artrite psoriásica, com <10 participantes e sem idioma em inglês

Gargiulo <i>et al.</i> (2024) ⁵⁰	Coorte retrospectiva	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave atendidos em 15 unidades de dermatologia na Itália	<ul style="list-style-type: none"> ● Brodalumabe ● Guselcumabe ● Ixequizumabe ● Risanquizumabe ● Secuquinumabe ● Tildrakizumabe ● Ustequinumabe 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida do medicamento em 6, 12, 24, 36 e 48 meses 	5.300 participantes, totalizando 5.932 cursos de tratamento em 4 anos de seguimento
Regnault <i>et al.</i> (2022) ⁴⁶	Revisão sistemática (sem meta-análise) ^C	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	<ul style="list-style-type: none"> ● Adalimumabe ● Brodalumabe ● Certolizumabe pegol ● Etanercepte ● Guselcumabe ● Infliximabe ● Ixequizumabe ● Risanquizumabe ● Secuquinumabe ● Tildrakizumabe ● Ustequinumabe 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tempo até a recaída após a descontinuação do tratamento 	ECR
Hwang <i>et al.</i> (2023) ⁴⁹	Revisão sistemática (sem meta-análise) ^C	Pacientes com psoríase ungueal	<ul style="list-style-type: none"> ● Guselcumabe ● Risanquizumabe ● Tildrakizumabe 	<ul style="list-style-type: none"> ● Gravidade da psoríase ungueal: alteração total e percentual no NAPSI ● EAs gerais e graves 	Ensaio clínico (randomizados ou não); estudos comparativos ou observacionais (prospectivos ou retrospectivos)

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*, EAs: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; IGA: *Investigator global assessment*; NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*; PDI: *Psoriasis Disability Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; PSI: *Psoriasis Symptom Inventory*; QV: qualidade de vida.

^A Com exceção de Gargiulo *et al.* (2024) e Thomas *et al.* (2024), os demais estudos avaliaram outros medicamentos para o tratamento da psoríase, sendo aqui elencados aqueles contemplados na PICOT do presente RAC: adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, tildrakizumabe e ustequinumabe. Hwang *et al.* (2023) abordaram os demais imunobiológicos de interesse, estando aqui elencados aqueles para os quais foram identificados estudos comparativos com o tildrakizumabe.

^B A fase de indução foi definida como uma avaliação realizada entre oito e 24 semanas após a randomização (para múltiplos pontos de tempo, considerou-se o mais longo). Visando evitar a seleção de bons respondedores entre os participantes que entraram na extensão de longo prazo, foram considerados aqueles randomizados desde a fase de indução. Incluiu, ainda, a

proporção de participantes que alcançaram PASI 75 e PASI 90 em 52 semanas, porém não foram reportados resultados nesse âmbito para as comparações com tildrakizumabe. Não foram avaliados eventos adversos específicos, mas sim a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso (sem incluir eventos graves) e com pelo menos um evento adverso grave (morte, eventos com risco de vida, hospitalização inicial ou prolongada e eventos que requerem intervenção para prevenir danos ou incapacitações permanentes) na fase de indução.

^c Como não foi realizada meta-análise, na falta de estudos *head-to-head*, a comparação entre os medicamentos se deu de modo indireto (ou seja, levando em consideração os resultados dos estudos individuais).

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu 11 estudos, sendo quatro ensaios clínicos de fase 3^{33-35,42,43} (dois deles relatados em publicação referente à fase de extensão⁴³), três estudos de fase 4³⁶⁻⁴¹, dois estudos observacionais de coorte prospectivos^{44,45} e duas revisões sistemáticas^{46,47}.

Além de estruturar informações sobre o desenho de tais estudos, conforme o Quadro 12, o PROPONENTE apresentou um detalhamento dos aspectos metodológicos de forma textual – seção “3.2.1 Descrição metodológica dos estudos” do dossiê de evidências clínicas (20242000227_PTC - Revisão Sistemática, página 31 a 48). O PARECERISTA verificou a adequação e complementação de tais informações, por meio da consulta ao registro do estudo (quando disponível) e respectivas publicações incluídas pelo PROPONENTE, conforme a síntese das características dos estudos apresentada a seguir.

O reSURFACE 1 (NCT01722331) e o reSURFACE 2 (NCT01729754) são os principais ensaios clínicos de fase 3 sobre a eficácia e a segurança do tildrakizumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Trata-se de estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos – Austrália, Canadá, Japão, Reino Unido e Estados Unidos (reSURFACE 1); e, Áustria, Bélgica, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, França, Alemanha, Hungria, Itália, Israel, Países Baixos, Polônia e Estados Unidos (reSURFACE 2). Ambos os ensaios tiveram critérios de elegibilidade semelhantes, como a inclusão de pacientes elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia e a exclusão de pacientes com uso prévio de tildrakizumabe ou outros inibidores da via da IL-23 e IL-17. Uma parcela dos participantes incluídos já havia sido tratada anteriormente com biológicos (12% a 23% dos participantes de cada grupo), entre os quais estão pacientes com falha ao tratamento com adalimumabe, infliximabe, etanercepte e ustekinumabe, por exemplo^{33,42,43}.

O reSURFACE 1 (n=772) avaliou o tildrakizumabe (doses de 100 mg e 200 mg administradas por via subcutânea nas semanas 0, 4 e a cada 12 semanas subsequentes) comparado ao placebo. O reSURFACE 2 (n = 1.090) teve um desenho semelhante, com um braço adicional de controle ativo com etanercepte (dose de 50 mg administrada duas vezes por semana). Ambos os ensaios foram realizados em três partes. Na parte 1, os participantes foram randomizados para os grupos tildrakizumabe 100 mg, tildrakizumabe 200 mg, placebo e etanercepte (no caso do reSURFACE 2). Na parte 2, os grupos tildrakizumabe e etanercepte continuaram os respectivos tratamentos, enquanto o grupo placebo foi randomizado para receber tildrakizumabe 100 mg ou 200 mg. Na fase 3, que avaliou a manutenção da resposta ao tildrakizumabe, os respondedores (PASI ≥75) e os

respondedores parciais (PASI 50 a <75) ao tildrakizumabe (100 mg e 200 mg) foram randomizados novamente para manter o tratamento, alterar a dose ou receber placebo, com seguimento até a semana 64 no reSURFACE 1 e até a semana 52 no reSURFACE 2^{33,42,43}.

Os desfechos primários registrados do reSURFACE 1 e reSURFACE 2 foram o alcance de PASI 75 e de PGA 0/1 em 12 semanas. Entre os desfechos secundários estão o PASI 75 e PGA 0/1 nas semanas 28, 40 e 52, o PASI 90, PASI 100 e qualidade de vida (avaliada pelo DLQI) nas semanas 12, 28, 40 e 52, além de eventos adversos. Resultados de eficácia e segurança incluindo a fase de extensão do reSURFACE 1 e reSURFACE 2 foram reportados por Thaci *et al.* (2021)⁴³, com 5 anos de seguimento.

O ensaio clínico NCT05108766 foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que investigou a eficácia e segurança do tildrakizumabe em pacientes chineses com psoríase em placas moderada a grave (n=220) elegíveis para a fototerapia ou terapia sistêmica. Um grupo foi tratado com tildrakizumabe (dose de 100 mg por via subcutânea nas semanas 0 e 4), enquanto o grupo controle recebeu placebo. Na parte 2 do estudo, correspondente ao período de extensão (semanas 12–52), os pacientes inicialmente tratados com tildrakizumabe receberam placebo na semana 12, retomando a mesma dosagem de tildrakizumabe na semana 16 e continuando o tratamento a cada 12 semanas. Por outro lado, os pacientes que inicialmente pertenciam ao grupo placebo passaram a receber tildrakizumabe na dose de 100 mg nas semanas 12 e 16, continuando com a mesma dosagem a cada 12 semanas. Teve como desfecho primário o alcance de PASI 75 na semana 12 e desfechos secundários como PGA 0/1 nas semanas 4, 8, 12, 28, 40 e 52; alteração do PASI ao longo do tempo (semana 0 a 12), alcance do PASI 75, PASI 90 e PASI100 e qualidade de vida (avaliada pelo DLQI) em 12 (exceto para o PASI 75, por ser este o desfecho primário), 28, 40 e 52 semanas³⁵.

O ensaio clínico NCT03897088 foi um estudo de fase 3b, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do tildrakizumabe no tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento do couro cabeludo e indicação de tratamento sistêmico (n=171). Os participantes foram randomizados para receber tildrakizumabe 100 mg ou placebo nas semanas 0 e 4 (parte 1 do estudo). A parte 2 compreendeu uma extensão do estudo, em que todos os participantes passaram a receber tildrakizumabe em regime de tratamento ativo duplo-cego. Já a parte 3 consistiu em um acompanhamento de segurança observacional, no qual os participantes não receberam qualquer tratamento relacionado ao estudo e foram monitorados quanto à segurança após a interrupção do tratamento. O desfecho primário foi o

alcançe de IGA modificado para o couro cabeludo (IGA mod 2011) 0/1 na semana 16, além de desfechos de segurança relacionados a eventos adversos graves e emergentes do tratamento. Desfechos secundários de eficácia, incluindo avaliação nas semanas 16 e 52, compreenderam aspectos como melhorias no Índice de Gravidade da Psoríase no Couro Cabeludo (PSSI, do inglês *Psoriasis Scalp Severity Index*), IGA 0/1, alteração do PASI e qualidade de vida (avaliada pelo DLQI). Gebauer *et al.* (2024)³⁴ apresentaram resultados referentes à análise primária da semana 16.

O estudo TRIBUTE (NCT04229836) é um ensaio clínico de fase 4, multicêntrico, internacional (Espanha e Itália) e aberto, que avaliou a eficácia e segurança do tildrakizumabe em pacientes com psoríase em placas de moderada a grave, elegíveis para tratamento biológico sistêmico e *naïve* para inibidores da via IL-23/Th17. Os participantes (n=177) receberam injeções subcutâneas de tildrakizumabe na dosagem de 100 mg nas semanas 0, 4 e a cada 12 semanas a partir de então. Seus desfechos primários abrangeram alterações do PASI e da qualidade de vida (avaliada pelo DLQI).na semana 24, enquanto os secundários incluíram também desfechos como PGA, BSA e eventos adversos emergentes do tratamento, em seguimentos de até 28 semanas³⁹.

O estudo NCT03718299 trata-se de um estudo de mundo real, intervencional, multicêntrico de fase 4, com ênfase na qualidade de vida de adultos com psoríase em placas de moderada a grave tratados com tildrakizumabe. Os participantes (n=55) receberam, em dois centros dos Estados Unidos, injeções subcutâneas de tildrakizumabe na dose de 100 mg nas semanas 0, 4 e a cada 12 semanas subsequentes, até a semana 52. Além de desfechos relacionados à qualidade de vida (avaliada pelo DLQI e pela escala *Psychological General Well-Being*), foram avaliados aspectos como BSA, PGA, PASI e eventos adversos emergentes do tratamento, em seguimentos de até 64 semanas. O PROPONENTE incluiu duas publicações relacionadas a este estudo, as quais apresentaram resultados da análise interina da semana 28^{38,40}.

O POSITIVE (NCT04823247) é um estudo de mundo real de fase 4, observacional (coorte prospectiva) e multicêntrico (Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suíça, Holanda e Reino Unido). Seu objetivo é avaliar o efeito do tildrakizumabe no bem-estar geral de pacientes adultos com psoríase em placas de moderada a grave (n=782), mensurado por meio do Índice de Bem-Estar da Organização Mundial da Saúde (WHO-5, do inglês *5-item World Health Organization Wellbeing Index*). Tem como desfecho primário a mudança na pontuação do WHO-5 até o mês 24. Desfechos secundários incluem alterações em diversas medidas, como o DLQI e o PASI, além de eventos adversos emergentes do tratamento³⁶. O estudo iniciou em 22 de novembro de 2021 e tem conclusão

primária estimada para 1º de janeiro de 2025. Augustin 2024³⁷ e Sommer 2024⁴¹ apresentaram em conferência da *International Federation of Psoriasis Associations* (IFPA) os resultados de análise interina para desfechos de qualidade de vida, bem-estar e satisfação com o tratamento em 52 semanas.

O estudo TILOT é um estudo observacional (coorte prospectiva), multicêntrico, desenhado para avaliar a efetividade e segurança a longo prazo (144 semanas) do tildrakizumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas de moderada a grave no cenário de prática clínica real da Alemanha. Tsianakas *et al.* (2022)⁴⁵ apresentaram resultados de uma análise preliminar de 412 e 441 pacientes avaliados quanto à efetividade (PASI, PGA e BSA) e segurança do tildrakizumabe em 52 semanas, respectivamente. Incluiu-se também desfechos secundários como a qualidade de vida (avaliada pelo DLQI), satisfação com o tratamento e PGA do couro cabeludo e das unhas.

O estudo conduzido por Drerup *et al.* (2022)⁴⁴ avaliou a eficácia e segurança do tildrakizumabe no tratamento de uma coorte prospectiva de mundo real atendida em um centro de tratamento de psoríase na Alemanha (*Kiel Tildra Cohort*, KTC). Foram selecionados pacientes com psoríase em placas moderada a grave com indicação de terapia biológica sistêmica (n=150). O tildrakizumabe foi administrado em uma dose de 100 mg no início do estudo, após um mês e, posteriormente, a cada três meses. Os desfechos incluíram alterações no PASI, BSA, PGA, qualidade de vida (avaliado pelo DLQI) e eventos adversos. Foram relatados resultados encontrados após mais da metade dos pacientes completarem 52 semanas de terapia com tildrakizumabe (61%). Tais achados, com tempo de seguimento de até 76 semanas, foram comparados aos dos estudos reSURFACE 1 e 2.

Nesse contexto, conforme evidenciado nas características dos estudos acima e destacado pelo PROPONENTE, não foram encontrados estudos clínicos comparando diretamente a eficácia e segurança do tildrakizumabe com outros agentes biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, exceto o etanercepte (reSURFACE 2). Já os estudos de fase 4 e os observacionais avaliaram o uso do tildrakizumabe em cenários aplicados da vida real.

Ademais, o PROPONENTE incluiu as revisões sistemáticas de Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ e Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷. Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷ trata-se da revisão de alto rigor metodológico, com maior abrangência dos desfechos e buscas atualizadas. Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ foi incluído por contemplar o desfecho adicional de recaída após a descontinuação do tratamento.

Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷ corresponde a uma revisão sistemática de ECR, com metanálise em rede, sobre a eficácia e segurança de diversos medicamentos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Foram avaliados agentes sistêmicos não biológicos (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), pequenas moléculas (apremilaste, deucravacitinibe) e medicamentos biológicos compreendendo a classe dos anti-TNF-alfa (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte e infliximabe), anti-IL-12/23 (ustequinumabe), anti-IL-17 (bimequizumabe, brodalumabe, ixequizumabe, netakimabe, secuquinumabe e sonelokimabe) e anti-IL-23 (guselcumabe, risanquizumabe e tildrakizumabe). Os desfechos primários incluíram o alcance do PASI 90 e eventos adversos graves durante a fase de indução do tratamento (8 a 24 semanas após a randomização). Os desfechos secundários com resultados comparativos entre os imunobiológicos de interesse foram o PASI 75, PGA 0/1, qualidade de vida e eventos adversos gerais durante a fase de indução.

Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ avaliou o tempo até a recaída em pacientes com psoríase em placas após a descontinuação de tratamentos sistêmicos biológicos e convencionais – fumaratos, acitretina, metotrexato, ciclosporina, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe, bimequizumabe, guselcumabe, tildrakizumabe, risanquizumabe, tofacitinibe ou apremilaste. Particularmente para o tildrakizumabe e demais imunobiológicos de interesse, a comparação entre os medicamentos se deu de modo indireto (ou seja, entre estudos), tendo em vista a falta de estudos *head-to-head* na área.

Além de Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ e Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷, o PARECERISTA considerou outras duas revisões sistemáticas com achados adicionais relacionados à população⁴⁹ e aos desfechos⁴⁸ (Quadro 13). No mais, além do reSURFACE 2³³, incluiu um estudo comparativo não contemplado em tais revisões, com evidências de longo prazo para os imunobiológicos de interesse na prática clínica⁵⁰.

Thomas *et al.* (2024)⁴⁸ é uma revisão sistemática com metanálise baseada em curvas de Kaplan-Meier, que investigou especificamente a sobrevida do medicamento (persistência do uso) de inibidores de IL-17 e IL-23 (brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe e tildrakizumabe) no tratamento da psoríase em placas. No que se refere a este desfecho, o PARECERISTA identificou adicionalmente o estudo de Gargiulo *et al.* (2024)⁵¹ – uma coorte italiana avaliada quanto à sobrevida de inibidores de IL-12/23, IL-17 e IL-23 (brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, tildrakizumabe e ustequinumabe) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Já Hwang *et al.* (2023)⁴⁹ avaliou a eficácia e segurança de terapias direcionadas (adalimumabe, apremilaste, brodalumabe, certolizumabe, efalizumabe, etanercepte, golimumabe, guselcumabe,

infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, tildrakizumabe, tofacitinibe e ustequinumabe) para o tratamento de psoríase ungueal. Os desfechos englobaram a alteração total e percentual na gravidade da doença (avaliada pelo NAPSÍ), bem como eventos adversos gerais e graves. Particularmente quanto ao tildrakizumabe, foram apresentados resultados comparativos com o guselcumabe e o risanquizumabe.

Apenas um ECR comparou diretamente o tildrakizumabe com o etanercepte (reSURFACE 2) e nenhuma evidência nesse âmbito foi encontrada em relação ao adalimumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe. Sendo assim, destacam-se em particular as contribuições das revisões sistemáticas com meta-análise de comparações indiretas como fonte das evidências clínicas. Já as duas revisões sem meta-análise sumarizaram evidências para população ou desfecho não contemplados pelas demais. Apesar das limitações inerentes ao tipo de estudo, as revisões incluídas pelo PARECERISTA correspondem às publicações de maior rigor metodológico, abrangência da PICOT e/ou atualização das buscas, que reportam resultados possibilitando a comparação do tildrakizumabe com os demais imunobiológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave.

Cabe ressaltar, ainda, que as evidências clínicas apresentadas são provenientes de estudos voltados ao tratamento da psoríase em placas moderada a grave e psoríase ungueal. Dessa forma, não englobam todos os critérios da DUT nº 65.5, como psoríase em outras áreas especiais (face, couro cabeludo, genitália, mãos, pés e pregas cutâneas).

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados foram reportados pelo PROPONENTE nas páginas 49 a 98 do dossiê de evidências clínicas (20242000227_PTC - Revisão Sistemática). Apresentam-se predominantemente na forma narrativa, além de 34 figuras, 10 quadros e sete tabelas.

Os resultados por desfecho de eficácia e segurança reportados nos estudos incluídos pelo PARECERISTA são apresentados nos QUADRO 13 e **Quadro 15**, respectivamente.

Quadro 14. Resultados, por desfecho de eficácia, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

	PASI 75 ^A	PASI 90 ^A	PGA 0/1 ^A	QV ^A	Sobrevida do medicamento	Tempo até a recaída após descontinuação do tratamento
Sbidian <i>et al.</i> (2023)⁴⁷ – RR ou DMP (IC 95%)^B						
TILDRA x ADA	1,04 (0,81–1,35)	1,05 (0,82–1,36)	0,95 (0,71–1,27)	-0,31 (-0,59– -0,03)		
TILDRA x BRODA	0,85 (0,65–1,12)	0,77 (0,59–1,0)	0,68 (0,49–0,93)	-0,29 (-0,72–0,14)		
TILDRA x CERTO	1,12 (0,82–1,53)	1,4 (0,98–1,99)	0,95 (0,65–1,41)	-0,41 (-0,78– -0,04)		
TILDRA x ETA	1,35 (1,09–1,68)	1,76 (1,4–2,2)	1,24 (0,97–1,59)	-0,29 (-0,54–0,04)		
TILDRA x GUSEL	0,85 (0,65–1,12)	0,77 (0,60–0,98)	0,75 (0,56–1,00)	-0,09 (-0,39–0,21)		
TILDRA x IFX	0,58 (0,36–0,93)	0,35 (0,14–0,86)	0,58 (0,34–1,00)	-0,04 (-0,34–0,27)		
TILDRA x IXE	0,78 (0,61–1,00)	0,62 (0,49–0,79)	0,61 (0,46–0,80)	0,39 (0,10–0,68)		
TILDRA x RISAN	0,83 (0,64–1,08)	0,65 (0,50–0,84)	0,65 (0,49–0,87)	0,42 (0,07–0,77)		
TILDRA x SECU	0,83 (0,65–1,06)	0,70 (0,55–0,90)	0,66 (0,50–0,88)	0,07 (-0,39–0,52)		
TILDRA x UST	0,95 (0,75–1,22)	0,98 (0,76–1,25)	0,85 (0,65–1,11)	0,03 (-0,25–0,31)		
reSURFACE 2³³ – RR (IC 95%)^C						
TILDRA 100 mg x ETA	12 semanas:	12 semanas:	12 semanas:	12 semanas:		
	1,24 (1,09–1,41)	1,78 (1,34–2,36)	1,13 (0,97–1,32)	1,10 (0,87–1,38)		
	28 semanas	28 semanas	28 semanas	28 semanas		
	1,40 (1,20–1,63)	1,89 (1,53–2,34)	1,39 (1,14–1,69)	1,32 (1,05–1,66)		
TILDRA 200 mg x ETA	12 semanas:	12 semanas:	12 semanas:	12 semanas:		
	1,36 (1,21–1,53)	1,72 (1,28–2,30)	1,25 (1,08–1,45)	1,34 (1,06–1,70)		
	28 semanas	28 semanas	28 semanas	28 semanas		
	1,40 (1,25–1,57)	1,99 (1,65–2,40)	1,58 (1,35–1,85)	1,43 (1,17–1,76)		

	PASI 75 ^A	PASI 90 ^A	PGA 0/1 ^A	QV ^A	Sobrevida do medicamento	Tempo até a recaída após descontinuação do tratamento
Thomas <i>et al.</i> (2024)⁴⁹ – sobrevida (IC 95%)^D						
TILDRA					1 ano: 0,80 (0,71–0,91) 2 anos: 0,47 (0,24–0,94)	
BRODA					1 ano: 0,81 (0,72–0,90) 2 anos: 0,71 (0,60–0,83)	
GUSEL					1 ano: 0,87 (0,83–0,92) 2 anos: 0,81 (0,75–0,86)	
IXE					1 ano: 0,79 (0,73–0,86) 2 anos: 0,67 (0,60–0,75)	
RISAN					1 ano: 0,91 (0,88–0,95) 2 anos: 0,88 (0,83–0,93)	
SECU					1 ano: 0,81 (0,77–0,85) 2 anos: 0,66 (0,61–0,72)	
Gargiulo <i>et al.</i> (2024)⁵¹ – sobrevida (IC 95%)^E						
TILDRA					1 ano: 0,94 (0,91–0,96) 2 anos: 0,87 (0,83–0,90) 3 anos: 0,84 (0,78–0,88) 4 anos: 0,84 (0,78–0,88)	
BRODA					1 ano: 0,91 (0,88–0,93) 2 anos: 0,89 (0,86–0,91) 3 anos: 0,86 (0,82–0,89) 4 anos: 0,82 (0,76–0,87)	
GUSEL					1 ano: 0,93 (0,91–0,95) 2 anos: 0,88 (0,85–0,90) 3 anos: 0,87 (0,84–0,89) 4 anos: 0,82 (0,77–0,87)	

	PASI 75 ^A	PASI 90 ^A	PGA 0/1 ^A	QV ^A	Sobrevida do medicamento	Tempo até a recaída após descontinuação do tratamento
IXE					1 ano: 0,94 (0,92–0,95) 2 anos: 0,88 (0,86–0,90) 3 anos: 0,85 (0,82–0,87) 4 anos: 0,83 (0,80–0,85)	
RISAN					1 ano: 0,95 (0,94–0,96) 2 anos: 0,93 (0,91–0,94) 3 anos: 0,92 (0,89–0,93) 4 anos: 0,92 (0,89–0,93)	
SECU					1 ano: 0,93 (0,92–0,94) 2 anos: 0,85 (0,83–0,87) 3 anos: 0,79 (0,77–0,81) 4 anos: 0,75 (0,72–0,77)	
UST					1 ano: 0,96 (0,93–0,97) 2 anos: 0,87 (0,83–0,90) 3 anos: 0,77 (0,72–0,81) 4 anos: 0,68 (0,63–0,73)	
Regnault et al. (2022)⁴⁶ – tempo em semanas (min - max)^F						
TILDRA						27,9 a 32,3
ADA						20,1 a 23
BRODA						6 a 9
CERTO						20 a 22
ETA						4,7 a 13
GUSEL						23 a 28
IFX						15
IXE						12 a 20
RISAN						42 a 44
SECU						16 a 24
UST						15 a 20

	PASI 75 ^A	PASI 90 ^A	PGA 0/1 ^A	QV ^A	Sobrevida do medicamento	Tempo até a recaída após descontinuação do tratamento
Hwang <i>et al.</i> (2023)⁵⁰ – redução da pontuação NAPSÍ						
TILDRA	Redução numérica e percentual da pontuação NAPSÍ, sem diferenças entre os grupos (p>0,05) ⁶					
GUSEL						
RISAN						

ADA: adalimumabe; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe pegol; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; DMP: diferença de médias padronizada; ETA: etanercepte; IC: intervalo de confiança; GUSEL: guselcumabe; IFX: infliximabe; IXE: ixequizumabe; max: máximo; min: mínimo; NAPSÍ: *Nail Psoriasis Severity Index*; QV: qualidade de vida; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; QV: qualidade de vida; TILDRA: tildrakizumabe; RISAN: risanquizumabe; RR: risco relativo; SECU: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

^A Resultados estatisticamente significativos destacados em negrito, sendo: RR > 1, resultado a favor do tildrakizumabe; RR < 1, resultado a favor do comparador. Para o desfecho de qualidade de vida relatado por Sbidian *et al.* (2023), valores negativos favorecem o tildrakizumabe e valores positivos favorecem o comparador.

^B Resultados obtidos por meta-análise de rede, referentes à fase de indução (8 a 24 semanas após randomização, sendo 12 semanas para o tildrakizumabe). Valores de SUCRA para PASI 75, PASI 90, PGA e QV, respectivamente: para o TILDRA, 56,7%, 52,5%, 44,2% e 72%; para o ADA, 51,3%, 48,7%, 46,7% e 40,2%; para o BRODA, 75,2%, 68,1%, 77,4% e 43,6%; para o CERTO, 47,1%, 37%, 47,2% e 30,8%; para o ETA, 33,9%, 26,7%, 29,4% e 42,6%; para o GUSEL, 74,8%, 68,1%, 66,4% e 63,1%; para o IFX, 97,3%, 96,8%, 86% e 67,9%; para o IXE, 87,8%, 90,3%, 89,8% e 95,8%; para o RISAN, 79,8%, 85,3%, 81,1% e 96,4%; para o SECU, 79,8%, 77%, 79,3% e 76,4%; e para o UST, 59,8%, 54,6%, 56,2% e 75,5%.

^C Reportados aqui especificamente os resultados relacionados à PICOT do RAC. O desfecho de qualidade de vida foi o DLQI 0/1. Resultados significativos de PASI 100 – RR (IC 95%) em 12 e 28 semanas, respectivamente: **2,53 (1,39–4,61)** e **2,09 (1,43–3,06)** para TILDRA 100 mg vs. ETA; **2,47 (1,35–4,51)** e **2,49 (1,77–3,50)** para TILDRA 200 mg vs. ETA.

^D Foram reportados resultados da sobrevida referentes a 3 e 5 anos de seguimento para guselcumabe, ixequizumabe e secuquinumabe. Para o tildrakizumabe constam resultados até 2 anos de seguimento, sendo, portanto, detalhados aqui os achados comparativos relacionados a este período.

^E Estimativas estatisticamente significativas em relação ao tildrakizumabe destacadas em negrito. Foram encontradas diferenças em comparação com o risanquizumabe (medicamento com maior sobrevida em 2 a 4 anos), além do secuquinumabe e ustequinumabe (resultados a favor do tildrakizumabe em 4 anos).

^F Adalimumabe: perda de PGA ≤ 2: 20,1 semanas; perda de PASI 50: 23 semanas. Brodalumabe: perda de PGA ≤ 2: 9 semanas; perda de PGA 0–1: 6 e 7 semanas; perda de PASI 90: 7 semanas; perda de PASI 100: 6 semanas. Certolizumabe (200 mg e 400 mg): perda de 50% de perda da melhora máxima do PASI: 22 semanas e 20 semanas, respectivamente. Etanercepte: perda de PGA ≤ 2: 4,7 a 7,3 semanas; perda de PASI 50: 13 semanas; perda de PASI 75: 8,1 semanas; perda de 50% de perda da melhora máxima do PASI: 12 semanas. Guselcumabe: perda de PASI 75: 28 semanas; perda de PASI 90: 23 a 24 semanas; perda de PGA 0–1: 28 semanas; Infliximabe: perda de PASI 75: 15 semanas. Ixequizumabe: perda de PGA ≤ 2: 20 semanas; perda de PASI 75: 20 semanas; perda de PASI 90: 16 semanas; perda de PASI 100: 12 semanas. Risanquizumabe: perda de PASI 90: 42 semanas; perda de PGA 0–1: 44 semanas. Secuquinumabe: perda de PASI 75: 20 a 24 semanas; perda de PASI 90: 16 semanas. Tildrakizumabe: perda de PASI 75: 32,3 semanas; perda de PASI 90: 27,9 semanas; perda de PGA 0–1: 28 semanas. Ustequinumabe: perda de PASI 75: 15 semanas; perda de PASI 90: 20 semanas.

^G Gravidade da psoríase ungueal avaliada pelo NAPSÍ, de modo que valores negativos indicam redução de sua gravidade. Para tildrakizumabe, risanquizumabe e guselcumabe, respectivamente: NAPSÍ/*fingers* de -0,5 a -68,5 (n=4); +0,16 a -68,51 (n=7); -6,31 a -71,74 (n=9) de 4 a 52 semanas (p=0,956); NAPSÍ/*all* de -4,0 a -8,0 ou -50% a -100% (n=21); -6,3 a -13,3 ou -43,8% a -92,4% (n=66); -5,4 a -15 ou -36% a -100% (n=63) de 4 a 28 semanas.

Quadro 15. Resultados, por desfecho de segurança, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

	EA graves ^A	EA gerais ^A
Sbidian <i>et al.</i> (2023)⁴⁷ – RR (IC 95%)^B		
TILDRA x ADA	0,8 (0,33–1,9)	0,86 (0,74–0,99)
TILDRA x BRODA	0,75 (0,44–1,28)	0,82 (0,71–0,95)
TILDRA x CERTO	1,13 (0,37–3,48)	0,95 (0,81–1,12)
TILDRA x ETA	1,0 (0,46–2,19)	0,84 (0,74–0,96)
TILDRA x GUSEL	0,88 (0,37–2,08)	0,88 (0,76–1,02)
TILDRA x IFX	0,67 (0,23–1,92)	0,80 (0,68–0,94)
TILDRA x IXE	0,88 (0,37–2,04)	0,79 (0,68–0,91)
TILDRA x RISAN	1,15 (0,48–2,78)	0,90 (0,78–1,04)
TILDRA x SECU	0,75 (0,33–1,72)	0,82 (0,71–0,93)
TILDRA x UST	0,83 (0,36–1,92)	0,86 (0,75–0,98)
Reich <i>et al.</i> (2017)³³ – RR (IC 95%)^C		
TILDRA 100 mg x ETA	12 semanas: 0,57 (0,16–2,01)	12 semanas: 0,81 (0,69–0,96)
	28 semanas 0,64 (0,27–1,52)	28 semanas 0,84 (0,71–1,00)
TILDRA 200 mg x ETA	12 semanas: 0,86 (0,30–2,46)	12 semanas: 0,91 (0,78–1,06)
	28 semanas 0,42 (0,16–1,10)	28 semanas 0,79 (0,65–0,95)
Hwang <i>et al.</i> (2023)⁵⁰ – n (%)		
TILDRA	0	Não houve diferenças significativas na proporção ou tipo de eventos adversos por tipo de medicamento ^D
GUSEL	0	
RISAN	0	

ADA: adalimumabe; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe pegol; EA: eventos adversos; ETA: etanercepte; IC: intervalo de confiança; GUSEL: guselcumabe; IFX: infliximabe; IXE: ixequizumabe; TILDRA: tildrakizumabe; RISAN: risanquizumabe; RR: risco relativo; SECU: secuquimumabe; UST: ustequimumabe.

^A Resultados estatisticamente significativos destacados em negrito, sendo: RR < 1, resultado a favor do tildrakizumabe; RR > 1, resultado a favor do comparador.

^B Resultados obtidos por meta-análise de rede, referentes à fase de indução (8 a 24 semanas após randomização, sendo 12 semanas para o tildrakizumabe). Valores de SUCRA para eventos adversos graves e eventos adversos gerais, respectivamente: para o TILDRA, 57,6% e 93,6%; para o ADA, 36,9% e 60,4%; para o BRODA, 34,3% e 53,7%; para o CERTO, 64,4% e 87%; para o ETA, 59,9% e 58,4%; para o GUSEL, 47,7% e 68,4%; para o IFX, 30,2% e 34,9%; para o IXE, 47,4% e 29,6%; para o RISAN, 71,7% e 75,1%; para o SECU, 30,7% e 41,5%; e para o UST, 40,8% e 59,6%.

^C Reportados aqui especificamente os resultados relacionados à PICOT do RAC. A nasofaringite foi o evento adverso mais comum em ambos os grupos e fases do estudo (8% a 14%). O eritema no local da injeção foi relatado com maior frequência no grupo de etanercepte na fase 1 (9%). A ocorrência de eventos adversos graves foi baixa e semelhante entre os grupos (1% a 5%), assim como de eventos de interesse especial – infecções graves, malignidades, eventos cardiovasculares maiores e reações de hipersensibilidade relacionadas ao medicamento (0 a 1%). Descontinuações por eventos adversos foram raras (0 a 1%). Houve um óbito de causa indeterminada no grupo de tildrakizumabe 100 mg – paciente com cardiomiopatia alcoólica e esteatohepatite pré-existent.

^D Eventos adversos mais comuns foram infecções do trato respiratório superior e dor de cabeça. A ocorrência de eventos adversos foi comparável entre os grupos de tratamento, com nenhuma ou baixa ocorrência de eventos gerais – 25,4% para guselcumabe (16/63), 21,2% para risanquizumabe (14/66) e 19,0% (4/21) para tildrakizumabe. Não houve relato de eventos adversos graves.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados de eficácia e efetividade em uma subseção detalhando os principais achados dos estudos clínicos de fase III (incluindo suas extensões) e das revisões sistemáticas, além de uma subseção específica para estudos de fase IV e observacionais. Essa mesma estrutura foi utilizada para os desfechos relacionados à segurança.

Os resultados foram apresentados na ordem crescente de tempo de seguimento, sendo descrito por estudo. Não foram estruturados quadros ou tabelas contendo um panorama dos principais resultados por desfecho. De modo geral, os resultados descritos pelo PROPONENTE mostraram que o tildrakizumabe possui eficácia, efetividade e segurança no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em estudos de curto e longo prazo.

O PROPONENTE destacou que, comparado aos demais imunobiológicos de interesse no período de indução, o tildrakizumabe teve performance intermediária para os desfechos PASI 75, PASI 90 e qualidade de vida, boa performance para eventos graves e melhor ranqueamento para eventos adversos gerais. Na avaliação de longo prazo, não foram encontrados resultados comparativos do tildrakizumabe com outros medicamentos no tratamento de psoríase em placa. Por outro lado, estudos com seguimento de pacientes tratados com tildrakizumabe demonstraram um controle sustentado da doença ao longo de cinco anos, com manutenção de sua eficácia e segurança. Também houve melhorias significativas no bem-estar de pacientes com psoríase em placas moderada a grave tratados com tildrakizumabe, alcançando resultados semelhantes aos da população em geral após 16 semanas, o que foi mantido até a semana 52. Quanto à recaída após descontinuação do medicamento, o tildrakizumabe apresentou maior durabilidade da resposta clínica (PASI 90) do que os demais imunobiológicos, sendo superado apenas pelo risanquizumabe. Descontinuações devido a eventos adversos, bem como a incidência de eventos adversos graves e de eventos de interesse especial emergentes do tratamento (como infecções graves, malignidades e eventos cardiovasculares adversos graves) foram baixas entre pacientes tratados com o tildrakizumabe, sendo semelhante em relação ao etanercepte e placebo.

O PROPONENTE apontou que a principal fonte de evidências disponível (metanálise em rede) é limitada à terapia de indução (resultados medidos de 8 a 24 semanas após a randomização), sendo insuficiente para avaliar resultados de longo prazo nesta doença crônica.

Ademais, além das limitações de evidências advindas de estudos controlados por placebo ou sem comparador, o PARECERISTA verificou resultados que requerem cautela em sua interpretação, por

se tratar de estimativas sem comparações estatísticas ou sem diferenças significativas. Do mesmo modo, os valores do SUCRA e o ranqueamento dos medicamentos apresentados por Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷ não devem ser interpretados isoladamente. É necessário ponderar a significância clínica e estatística, bem como as incertezas associada às estimativas.

Segundo a síntese de evidências clínicas do PARECERISTA, de modo geral, o tildrakizumabe apresentou resultados semelhantes aos demais imunobiológicos de interesse. Em relação às diferenças estatisticamente significativas, foram encontrados tanto achados a favor do tildrakizumabe como a favor de comparadores.

O tildrakizumabe teve maior eficácia que o etanercepte no alcance de PASI 90, tanto em comparações diretas [para tildrakizumabe 100 mg e 200 mg: RR= 1,78 (IC 95%= 1,34–2,36) e RR= 1,72 (IC 95%= 1,28–2,30) em 12 semanas, respectivamente; RR= 1,89 (IC 95%= 1,53–2,34) e RR= 1,99 (IC 95%= 1,65–2,40) em 28 semanas, respectivamente] quanto na meta-análise em rede [RR= 1,76 (IC 95%= 1,4–2,2) em 12 semanas]. Por outro lado, o tratamento com guselcumabe [RR= 0,77 (IC 95%= 0,60–0,98)], infliximabe [RR= 0,35 (IC 95%= 0,14–0,86)], ixequizumabe [RR= 0,62 (IC 95%= 0,49–0,79)], risanquizumabe [RR= 0,65 (IC 95%= 0,50–0,84)] e secuquinumabe [RR= 0,70 (IC 95%= 0,55–0,90)] foram mais eficazes do que tildrakizumabe em atingir o PASI 90.

Quanto ao alcance do PASI 75, o tildrakizumabe também se mostrou superior ao etanercepte, seja em comparações diretas [para tildrakizumabe 100 mg e 200 mg: RR= 1,24 (IC 95%= 1,09–1,41) e RR= 1,36 (IC 95%= 1,21–1,53) em 12 semanas, respectivamente; RR= 1,40 (IC 95%= 1,20–1,63) e RR= 1,40 (IC 95%= 1,25–1,57) em 28 semanas, respectivamente] ou nos resultados da meta-análise em rede [RR= 1,35 (IC 95%= 1,09–1,68) em 12 semanas]. No mais, o tratamento com tildrakizumabe apresentou menor eficácia para esse desfecho quando comparado ao infliximabe [RR= 0,58 (IC 95%= 0,36–0,93)].

Para PGA 0/1, os achados significativos mostraram menor eficácia do tildrakizumabe comparado ao brodalumabe [RR= 0,68 (IC 95%= 0,49–0,93)], ixequizumabe [RR= 0,61 (IC 95%= 0,46–0,80)], risanquizumabe [RR= 0,65 (IC 95%= 0,49–0,87)] e secuquinumabe [RR= 0,66 (IC 95%= 0,50–0,88)]. Já nas comparações diretas com o etanercepte, os resultados foram a favor do tildrakizumabe 200 mg nas semanas 12 [RR= 1,25 (IC 95%= 1,08–1,45)] e 28 [RR= 1,58 (IC 95%= 1,35–1,85)] e para o tildrakizumabe 100 mg na semana 28 [RR= 1,39 (IC 95%= 1,14–1,69)].

A melhora da qualidade de vida foi superior entre pacientes tratados com tildrakizumabe quando comparado ao adalimumabe [DMP = -0,31 (IC 95%= -0,59– -0,03)] e certolizumabe pegol [DMP= -0,41 (IC 95%= -0,78– -0,04)]. Resultados contrários foram encontrados na comparação do tildrakizumabe

com ixequizumabe [DMP = 0,39 (IC 95%= 0,10–0,68)], risanquizumabe [DMP = 0,42 (IC 95%= (0,07–0,77))]. Quanto às comparações diretas com o etanercepte, melhores escores de qualidade de vida (DLQI 0/1) foram alcançados nos grupos tratados com tildrakizumabe 200 mg nas semanas 12 [RR= 1,34 (IC 95%= (1,06–1,70))] e 28 [RR= 1,43 (IC 95%= (1,17–1,76))] e para o tildrakizumabe 100 mg na semana 28 [RR= 1,32 (IC 95%= 1,05–1,66)].

No que se refere à sobrevida do medicamento, de modo predominante, as estimativas foram semelhantes e elevadas para todos os imunobiológicos investigados (tildrakizumabe, brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe) em curto e longo prazo. De modo pontual, foram encontradas diferenças em relação ao risanquizumabe (medicamento com maior sobrevida em 2 a 4 anos), além do secuquinumabe e ustequinumabe (resultados a favor do tildrakizumabe em 4 anos). Destaca-se o uso de vários parâmetros para definição deste desfecho: perda de PASI 50/75/90/100, perda de 50% da melhora máxima do PASI, perda de PGA 0/1 e perda de PGA ≤ 2 .

Para o desfecho de tempo de recaída após a descontinuação do medicamento, melhores resultados ocorreram no tratamento com risanquizumabe (42 a 44 semanas), tildrakizumabe (27,9 a 32,3 semanas) e guselcumabe (23 a 28 semanas). Contudo, além da variedade de critérios para a definição do desfecho, não foi apresentada a magnitude do efeito com estimativas acompanhadas de intervalos de confiança ou valor de p.

No âmbito da psoríase ungueal, foram descritas reduções numéricas e percentuais da pontuação NAPSÍ em pacientes tratados com tildrakizumabe em comparação com o risanquizumabe e o guselcumabe, sem identificação de diferenças estatísticas.

Em relação ao perfil de segurança, menores riscos de eventos adversos gerais foram encontrados para o tildrakizumabe comparado ao adalimumabe [RR= 0,86 (IC 95%= 0,74–0,99)], brodalumabe [RR= 0,82 (IC 95%= 0,71–0,95)], etanercepte [RR= 0,84 (IC 95%= 0,74–0,96)], infliximabe [RR= 0,80 (IC 95%= 0,68–0,94)], ixequizumabe [RR= 0,79 (IC 95%= 0,68–0,91)], secuquinumabe [RR= 0,82 (IC 95%= 0,71–0,93)] e ustequinumabe [RR= 0,86 (IC 95%= 0,75–0,98)], sendo similar para os demais medicamentos de interesse. Os eventos adversos mais comuns no tratamento da psoríase com os imunobiológicos de interesse foram infecções do trato respiratório superior e dor de cabeça. Houve baixa ocorrência de eventos adversos graves e de eventos de interesse especial – infecções graves, malignidades, eventos cardiovasculares maiores e reações de hipersensibilidade relacionadas ao medicamento. Tais achados foram corroborados tanto por estimativas da meta-análise em rede, quanto por evidências de comparação direta entre tildrakizumabe e etanercepte provenientes de

ensaio clínico com adultos com psoríase em placas moderada a grave, bem como na revisão sistemática sobre psoríase ungueal.

As análises de sensibilidade realizadas por Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷ e Thomas *et al.* (2024)⁴⁹ foram consistentes com os achados das análises principais, por exemplo, considerando apenas medicamentos/dosagens aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) e com a exclusão de estudos de alto risco de viés, respectivamente.

Por outro lado, as limitações das evidências clínicas suscitam a necessidade de mais estudos bem delineados (inclusive observacionais) com comparações diretas, padronização dos critérios de mensuração dos desfechos e dados de longo prazo. Do ponto de vista clínico, é importante a compreensão da influência de fatores como idade, etnia e comorbidades e artrite psoriásica, além de outros critérios da DUT nº 65.5, como psoríase em outras áreas especiais (face, couro cabeludo, genitália, mãos, pés e pregas cutâneas).

Diante da ausência de uma única revisão sistemática contemplando todas as evidências quanto à população e desfechos de interesse para os medicamentos de interesse, a análise conjunta dos resultados dos estudos incluídos é importante para compreender as evidências disponíveis, suas fortalezas e limitações.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	AMSTAR-2, para revisões sistemáticas; RoB-2, para ECR; Robins-I, para estudos não randomizados.	Adequada.	Idem.
Revisores envolvidos	Um revisor.	A avaliação do risco de viés por um avaliador é aplicável na elaboração de um PTC. Sua	Um revisor.

		realização de forma independente por dois revisores reduz a ocorrência de erros nesta etapa.	
Resolução divergências	Não se aplica.	No caso de avaliação do risco de viés realizada por dois revisores, recomenda-se a resolução de divergências a partir do consenso ou consulta a um terceiro revisor.	Não se aplica.

Amstar 2: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2. RoB-2: Risk of Bias 2. Robins-I: Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions.

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Sem comentários adicionais.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

A) Revisões sistemáticas (Amstar-2)

AMSTAR 2	Sbidian 2023	Regnault 2022
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	NA
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	NA
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Yes	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes

B) Ensaios clínicos (RoB-2)

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Blauvet 2019	+	+	+	+	+	+
Constanzo 2023	✗	-	+	-	+	✗
Gebauer 2024	-	+	+	+	+	-
Tchai 2021	+	+	+	+	+	+
Yo 2024	+	+	+	+	+	+
Resurface 1 - 2017	+	+	+	+	+	+
Resurface 2 - 2017	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✗ High
- Some concerns
+ Low

C) Estudos observacionais (Robins-I)

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Augustin2023	-	-	-	?	?	-	-	✗
Bhatia2023	-	+	+	+	-	-	+	-
Drerup2022	-	+	-	+	-	✗	+	✗
Heim2023	-	+	-	+	+	-	+	-
Tsianakas2022	+	+	-	+	-	-	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✗ Serious
- Moderate
+ Low
? No information

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

A) Revisões sistemáticas (AMSTAR-2)

AMSTAR-2	Sbidian <i>et al.</i> (2023) ⁴⁷	Thomas <i>et al.</i> (2024) ⁴⁹	Regnault <i>et al.</i> (2022) ⁴⁶	Hwang <i>et al.</i> (2023) ⁵⁰
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim <i>Justificativa: A pergunta de pesquisa contempla todos os componentes do acrônimo PICOS e está alinhada aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: O PICO foi identificado no objetivo do estudo e no protocolo. Está em conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: O PICO foi identificado no objetivo do estudo e no protocolo. Está em conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: O PICO foi identificado no objetivo do estudo e no protocolo. Está em conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos pelos revisores.</i>
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim <i>Justificativa: Protocolo registrado na Cochrane Database of Systematic Reviews (CD011535), com alterações justificadas.</i>	Sim <i>Justificativa: Protocolo registrado no PROSPERO (CRD42021297356).</i>	Sim <i>Justificativa: Protocolo registrado no PROSPERO (CRD42021252182).</i>	Sim <i>Justificativa: Protocolo registrado no PROSPERO (CRD42022354688).</i>
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim <i>Justificativa: Incluídos ECRs. Excluídos estudos de fase 1, cross-over e não randomizados</i>	Sim <i>Justificativa: Estudos de coorte.</i>	Sim <i>Justificativa: ECRs.</i>	Sim <i>Justificativa: Ensaios clínicos (randomizados ou não); estudos comparativos ou observacionais (prospectivos ou retrospectivos).</i>
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim <i>Justificativa: Buscas sensibilizadas em 3 bases, além da literatura cinzenta (consulta a autores, indústrias farmacêuticas e relatórios de agências regulatórias), registros de ensaios clínicos e lista de referências dos estudos incluídos.</i>	Parcialmente sim <i>Justificativa: Foram utilizadas 4 bases de dados, com apresentação da estratégia de busca (não sensibilizada). A publicação não menciona outras fontes de busca.</i>	Sim <i>Justificativa: Busca sensibilizada em 4 bases, além da consulta a empresas farmacêuticas e lista de referências dos artigos incluídos.</i>	Parcialmente sim <i>Justificativa: Busca sensibilizada no Pubmed, além da consulta à lista de referências dos artigos incluídos.</i>
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim <i>Justificativa: Dois autores independentes realizaram a seleção dos estudos.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores independentes realizaram a seleção dos estudos.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores independentes realizaram a seleção dos estudos.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores independentes realizaram a seleção dos estudos.</i>

6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?	Sim <i>Justificativa: Dois autores realizaram a extração dos dados de modo independente.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores realizaram a extração dos dados.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores realizaram a extração dos dados de modo independente.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores realizaram a extração dos dados de modo independente.</i>
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim <i>Justificativa: A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão são reportadas no material.</i>	Sim <i>Justificativa: A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão são reportadas no material suplementar.</i>	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões.</i>	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões.</i>
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho no corpo do artigo e no material suplementar.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho no corpo do artigo e no material suplementar.</i>
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim <i>Justificativa: Ferramenta de risco de viés da Cochrane.</i>	Sim <i>Justificativa: Quality in Prognostic Studies (QUIPS) e Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I).</i>	Sim <i>Justificativa: Ferramenta modificada de risco de viés da Cochrane para ECR.</i>	Não <i>Justificativa: Não houve avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.</i>
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim <i>Justificativa: Foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>	Não <i>Justificativa: Não foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>	Não <i>Justificativa: Não foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>	Não <i>Justificativa: Não foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>
11. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo os modelos e análises de sensibilidade.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o modelo e análise de sensibilidade.</i>	Não se aplica <i>Justificativa: Não foi realizada meta-análise.</i>	Não se aplica <i>Justificativa: Não foi realizada meta-análise.</i>
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais	Sim	Sim	Não se aplica <i>Justificativa: Não foi realizada meta-análise.</i>	Não se aplica <i>Justificativa: Não foi realizada meta-análise.</i>

sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?	<i>Justificativa: Foi realizada análise de sensibilidade com a exclusão de estudos alto risco de viés.</i>	<i>Justificativa: Foi realizada análise de sensibilidade com a exclusão de estudos alto risco de viés.</i>		
13. Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos primários ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Os resultados das análises de sensibilidade, incluindo a exclusão de estudos alto risco de viés, foram consistentes com as análises primárias.</i>	Sim <i>Justificativa: Os resultados das análises de sensibilidade, incluindo a exclusão de estudos alto risco de viés, foram consistentes com as análises primárias.</i>	Não <i>Justificativa: As preocupações advindas do risco de viés dos estudos primários não foram interpretadas ou discutidas na publicação. .</i>	Não <i>Justificativa: Não houve avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.</i>
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada em análises de sensibilidade e abordada na discussão.</i>	Sim <i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada em análises de sensibilidade e abordada na discussão.</i>	Não <i>Justificativa: Apesar de destacar a variabilidade dos critérios utilizados para definir a resposta clínica antes da descontinuação do tratamento e a recaída durante o período de retirada, não são abordadas outras fontes de heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários incluídos.</i>	Não <i>Justificativa: Apesar de evidenciar aspectos de heterogeneidade clínica e metodológica na caracterização dos estudos incluídos, não houve discussão detalhada sobre esses aspectos.</i>
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Além dos cuidados na realização das buscas, o funnel plot não indicou viés de publicação.</i>	Não <i>Justificativa: Os autores não mencionaram a investigação do viés de publicação.</i>	Não se aplica <i>Justificativa: Não foi realizada síntese quantitativa.</i>	Não se aplica <i>Justificativa: Não foi realizada síntese quantitativa.</i>
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>
Total	Alta	Baixa	Baixa	Criticamente baixa

B) Ensaio clínico (Rob-2)

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global
reSURFACE ³³	PASI 75	●	●	●	●	●	●
	PASI 90	●	●	●	●	●	●
	PGA 0/1	●	●	●	●	●	●
	QV (DQLI)	●	●	●	●	●	●

Legenda:

● Baixo risco de viés

D1: Domínio 1. Risco de viés decorrente do processo de randomização

D2: Domínio 2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Domínio 3. Risco de viés devido à falta de dados de resultados

D4: Domínio 4. Risco de viés na medição do resultado

D5: Domínio 5. Risco de viés na seleção do resultado relatado

C) Estudo observacional (Robins-I)

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global
Gargiulo <i>et al.</i> (2024) ⁵¹	Crítico ¹	Baixo	Moderado ²	Moderado ²	Moderado ³	Moderado ³	Baixo	Grave ⁴

Legenda:

D1: Viés por confundimento

D2: Viés na seleção dos participantes

D3: Viés na classificação das intervenções

D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas

D5: Viés por dados faltantes

D6: Viés na medida dos desfechos

D7: Viés na seleção dos resultados reportados

¹ Preocupações devido à falta de controle adequado para fatores que podem influenciar a sobrevida do medicamento, tais como comorbidades, gravidade da psoríase no início do estudo, acometimento de áreas especiais e exposição prévia a biológicos.

² Preocupações devido à possibilidade de registro inadequado dos dados e de alterações nos tratamentos, considerando a natureza observacional retrospectiva do estudo de longo tempo de seguimento.

³ A análise retrospectiva não permite controle completo sobre a completude e precisão dos dados coletados, ainda mais considerando a natureza multicêntrica do estudo e os diferentes tempos de seguimento entre os medicamentos.

⁴ Risco de viés considerado grave devido às limitações metodológicas do estudo.

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Embora tenha identificado estudos com alto rigor metodológico (particularmente os ensaios clínicos e a revisão sistemática de Sbidian *et al.*⁴⁷), o PROPONENTE reduziu a pontuação dos domínios e classificação final de estudos primários e da revisão sistemática de Regnault *et al.*⁴⁶ na avaliação do risco de viés/qualidade metodológica. Tais justificativas não foram detalhadas.

Das revisões sistemáticas incluídas pelo PARECERISTA, apenas Sbidian *et al.*(2023)⁴⁷ foi avaliada como de alta qualidade, assim como também foi indicado pelo PROPONENTE. As demais revisões tiveram qualidade baixa a criticamente baixa segundo a AMSTAR 2. Entre as fragilidades identificadas, destacaram-se a ausência das fontes de financiamento dos estudos incluídos nas revisões, a não apresentação da lista de estudos excluídos com suas respectivas justificativas e a falta de interpretação/discussão das preocupações advindas do risco de viés dos estudos primários, bem como dos impactos de sua heterogeneidade clínica e metodológica. No mais, houve divergências no julgamento de alguns itens de Regnault *et al.* (2022)⁴⁶ comparado ao PROPONENTE, sendo que o PARECERISTA incluiu, ainda, o julgamento final dessa avaliação (no caso, como baixa qualidade).

No caso da Rob 2, a avaliação do risco de viés pelo PARECERISTA foi realizada e apresentada para cada desfecho de interesse, corroborando o julgamento do reSURFACE 2 como um ECR de baixo risco de viés.

No mais, o PARECERISTA apresentou a avaliação do risco de viés do estudo observacional incluído em sua análise crítica. Gargiulo *et al.* (2024)⁵¹ foi considerado com alto risco de viés devido às limitações metodológicas do estudo advindas de sua natureza observacional retrospectiva, multicêntrica e com longo tempo de seguimento, configurando potenciais fatores de confusão e desafios no registro dos dados e seguimento dos participantes.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da qualidade das evidências por desfechos, segundo o sistema GRADE, realizada pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA, é apresentada nos **Quadro 19** QUADRO 20, respectivamente.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

A) Avaliação GRADE para a comparação entre tildrakizumabe e etanercepte (Reich 2017)

Certainty assessment							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Etanercepte	Com Tildraquizumabe 100 mg		Risco com Etanercepte	Diferença de risco com Tildraquizumabe 100 mg
PASI 75 (seguimento: 12 semanas)											
620 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	151/313 (48.2%)	188/307 (61.2%)	RR 1.27 (1.10 para 1.47)	151/313 (48.2%)	130 mais por 1.000 (de 48 mais para 227 mais)
PASI 90 (seguimento: 12 semanas)											
620 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	67/313 (21.4%)	119/307 (38.8%)	RR 1.81 (1.40 para 2.33)	67/313 (21.4%)	173 mais por 1.000 (de 86 mais para 285 mais)
PASI 100 (seguimento: 12 semanas)											
620 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	15/313 (4.8%)	38/307 (12.4%)	RR 2.58 (1.45 para 4.60)	15/313 (4.8%)	76 mais por 1.000 (de 22 mais para 173 mais)
Eventos adversos (seguimento: 12 semanas)											
620 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	169/313 (54.0%)	136/307 (44.3%)	RR 1.21 (1.03 para 1.41)	169/313 (54.0%)	113 mais por 1.000 (de 16 mais para 221 mais)
Eventos adversos sérios (seguimento: 12 semanas)											
620 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	7/313 (2.2%)	4/307 (1.3%)	RR 1.01 (0.99 para 1.03)	7/313 (2.2%)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 1 mais)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

B) Avaliação GRADE para a comparação entre tildrakizumabe e placebo (Reich 2017; Yu 2024).

Certainty assessment							Sumário de Resultados				
Participantes (estados) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Tildrakizumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Tildrakizumabe

PASI 75 (seguimento: 12 semanas)

1146 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	32/420 (7.6%)	457/726 (62.9%)	RR 8.26 (5.89 para 11.58)	32/420 (7.6%)	553 mais por 1.000 (de 373 mais para 806 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	--------------	---------------	-----------------	-------------------------------------	---------------	-------------------------------------------------------------

PASI 90 (seguimento: 12 semanas)

1146 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	17/420 (4.0%)	293/726 (40.4%)	RR 9.97 (6.21 para 16.02)	17/420 (4.0%)	363 mais por 1.000 (de 211 mais para 608 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	--------------	---------------	-----------------	-------------------------------------	---------------	-------------------------------------------------------------

PASI 100 (seguimento: 12 semanas)

1146 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	2/420 (0.5%)	88/726 (12.1%)	RR 25.45 (6.30 para 102.85)	2/420 (0.5%)	116 mais por 1.000 (de 25 mais para 485 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	--------------	--------------	----------------	---------------------------------------	--------------	------------------------------------------------------------

Eventos adversos (seguimento: 12)

1146 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	266/420 (63.3%)	353/726 (48.6%)	RR 1.40 (1.21 para 1.62)	266/420 (63.3%)	253 mais por 1.000 (de 133 mais para 393 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	--------------	--------------------	-----------------	------------------------------------	--------------------	-------------------------------------------------------------

Eventos adversos graves (seguimento: 12 semanas)

1146 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	4/420 (1.0%)	4/726 (0.6%)	RR 0.99 (0.98 para 1.01)	4/420 (1.0%)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------------	--------------	--------------	--------------	------------------------------------	--------------	----------------------------------------------------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências [abordagem GRADE-NMA (*Network Meta-Analysis*)] apresentada na análise do PARECERISTA

Intervenção	Comparador	Efeito observado RR/DMP (IC 95%)*	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE-NMA)					
			Risco de viés	Intransitividade	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência
PASI 90								
TILDRA	ADA	1,05 (0,82–1,36)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	BRODA	0,77 (0,59–1,0)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	CERTO	1,4 (0,98–1,99)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	ETA	1,76 (1,4–2,2)³	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ALTA ¹¹
	GUSEL	0,77 (0,60–0,98)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹
	IFX	0,35 (0,14–0,86)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹
	IXE	0,62 (0,49–0,79)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹
	RISAN	0,65 (0,50–0,84)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹
	SECU	0,70 (0,55–0,90)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹
UST	0,98 (0,76–1,25)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹	
PASI 75								
TILDRA	ADA	1,04 (0,81–1,35)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	BRODA	0,85 (0,65–1,12)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	CERTO	1,12 (0,82–1,53)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	ETA	1,35 (1,09–1,68)⁴	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ALTA ¹¹
	GUSEL	0,85 (0,65–1,12)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IFX	0,58 (0,36–0,93)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	IXE	0,78 (0,61–1,00)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	RISAN	0,83 (0,64–1,08)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	SECU	0,83 (0,65–1,06)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
UST	0,95 (0,75–1,22)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹	

Intervenção	Comparador	Efeito observado RR/DMP (IC 95%)*	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE-NMA)					
			Risco de viés	Intransitividade	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência
PGA 0/1								
TILDRA	ADA	0,95 (0,71–1,27)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	BRODA	0,68 (0,49–0,93)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	CERTO	0,95 (0,65–1,41)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	ETA	1,24 (0,97–1,59) ⁵	não grave	não grave	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	GUSEL	0,75 (0,56–1,00)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IFX	0,58 (0,34–1,00)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IXE	0,61 (0,46–0,80)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	RISAN	0,65 (0,49–0,87)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	SECU	0,66 (0,50–0,88)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
UST	0,85 (0,65–1,11)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹	
Qualidade de vida								
TILDRA	ADA	-0,31 (-0,59– -0,03)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	BRODA	-0,29 (-0,72–0,14)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	CERTO	-0,41 (-0,78– -0,04)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	ETA	-0,29 (-0,54–0,04) ⁶	não grave	não grave	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	GUSEL	-0,09 (-0,39–0,21)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IFX	-0,04 (-0,34–0,27)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IXE	0,39 (0,10–0,68)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	RISAN	0,42 (0,07–0,77)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	SECU	0,07 (-0,39–0,52)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
UST	0,03 (-0,25–0,31)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹	
Eventos adversos graves								
TILDRA	ADA	0,8 (0,33–1,9)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	BRODA	0,75 (0,44–1,28)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	CERTO	1,13 (0,37–3,48)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	ETA	1,0 (0,46–2,19) ⁷	não grave	não grave	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	GUSEL	0,88 (0,37–2,08)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IFX	0,67 (0,23–1,92)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IXE	0,88 (0,37–2,04)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	RISAN	1,15 (0,48–2,78)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	SECU	0,75 (0,33–1,72)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	UST	0,83 (0,36–1,92)	não grave	grave ¹	não grave	grave	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹

Intervenção	Comparador	Efeito observado RR/DMP (IC 95%)*	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE-NMA)					
			Risco de viés	Intransitividade	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência
Eventos adversos gerais								
TILDRA	ADA	0,86 (0,74–0,99)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	BRODA	0,82 (0,71–0,95)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	CERTO	0,95 (0,81–1,12)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	ETA	0,84 (0,74–0,96) ⁸	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ALTA ¹¹
	GUSEL	0,88 (0,76–1,02)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	IFX	0,80 (0,68–0,94)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	IXE	0,79 (0,68–0,91)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	RISAN	0,90 (0,78–1,04)	não grave	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁹
	SECU	0,82 (0,71–0,93)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰
	UST	0,86 (0,75–0,98)	não grave	grave ¹	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ¹⁰

ADA: adalimumabe; BRODA: brodalumabe; CERTO: certolizumabe pegol; DMP: diferença de médias padronizada; ETA: etanercepte; IC: intervalo de confiança; GUSEL: guselcumabe; IFX: infliximabe; IXE: ixequizumabe; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; TILDRA: tildrakizumabe; RISAN: risanquizumabe; RR: risco relativo; SECU: secuquimabe; UST: ustequimabe.

* Referem-se aos resultados da meta-análise em rede de Sbidian et al. (2023)⁴⁷. Resultados estatisticamente significativos destacados em negrito, sendo: RR > 1, resultado a favor do tildrakizumabe; RR < 1, resultado a favor do comparador, exceto para EA graves e gerais. Para o desfecho de qualidade de vida, valores negativos favorecem o tildrakizumabe e valores positivos favorecem o comparador.

¹.Preocupações decorrentes do perfil dos participantes dos ECRs (por ex: maior gravidade da doença, menor idade e sem maiores comorbidades), da dose dos medicamentos e do tempo de seguimento, além da falta de estudos com foco na psoríase em áreas especiais (face, couro cabeludo, genitália, mãos, pés e pregas cutâneas).

² Amplitude do intervalo de confiança.

³ Estimativas de comparação direta [RR (IC 95%)] do TILDRA 100 mg vs. ETA³³: 12 semanas: **1,78 (1,34–2,36)**; 28 semanas: **1,89 (1,53–2,34)** – qualidade da evidência alta para ambos os períodos, segundo ferramenta GRADE padrão.

⁴ Estimativas de comparação direta RR (IC 95%) do TILDRA 100 mg vs. ETA³³: 12 semanas: **1,24 (1,09–1,41)**; 28 semanas: **1,40 (1,20–1,63)** – qualidade da evidência alta para ambos os períodos, segundo ferramenta GRADE padrão.

⁵ Estimativas de comparação direta RR (IC 95%) do TILDRA 100 mg vs. ETA³³: 12 semanas: 1,13 (0,97–1,32); 28 semanas: **1,39 (1,14–1,69)** – qualidade da evidência moderada (redução de um nível por imprecisão) e alta segundo ferramenta GRADE padrão, respectivamente.

⁶ Estimativas de comparação direta RR (IC 95%) do TILDRA 100 mg vs. ETA³³: 12 semanas: 1,10 (0,87–1,38); 28 semanas: **1,32 (1,05–1,66)** – qualidade da evidência moderada (redução de um nível por imprecisão) e alta segundo ferramenta GRADE padrão, respectivamente.

⁷ Estimativas de comparação direta RR (IC 95%) do TILDRA 100 mg vs. ETA³³: 12 semanas: 0,57 (0,16–2,01); 28 semanas: 0,64 (0,27–1,52) – qualidade da evidência moderada para ambos os períodos (redução de um nível por imprecisão), segundo ferramenta GRADE padrão.

⁸ Estimativas de comparação direta RR (IC 95%) do TILDRA 100 mg vs. ETA³³: 12 semanas: **0,81 (0,69–0,96)**; 28 semanas: 0,84 (0,71–1,00) – qualidade da evidência alta e moderada (redução de um nível por imprecisão) segundo ferramenta GRADE padrão, respectivamente.

⁹ Limitada confiança na estimativa do efeito: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

¹⁰ Moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

¹¹ Forte confiança na estimativa do efeito: é improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE apresentou o sumário da qualidade das evidências por desfecho pelo sistema GRADE, tendo em vista especificamente as comparações do tildrakizumabe com o etanercepte e o placebo. Tais evidências foram advindas de Reich *et al.* (2023)³³, sendo que para as comparações com o placebo também se considerou Yu *et al.* (2023)³⁵. A alta qualidade da evidência para tais desfechos é coerente com o desenho desses estudos (ECR de comparação direta) e os resultados significativamente a favor do tildrakizumabe.

Por outro lado, o PARECERISTA priorizou a meta-análise em rede de Sbidian *et al.* (2023)⁴⁷, por trazer evidências sobre todos os imunobiológicos de interesse e se tratar de uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica. Adicionalmente, resultados do reSURFACE 2³³ também foram considerados para a avaliação das evidências de comparação direta do tildrakizumabe com o etanercepte. Os resultados das comparações com placebo não foram incluídos pelos PARECERISTAS por não comporem sua PICOT.

Tendo em vista as particularidades das evidências obtidas a partir de meta-análises de rede, o PARECERISTA avaliou a certeza no conjunto final das evidências pelo GRADE-NMA (*Network Meta-Analysis*). Nesse contexto, foram ponderadas preocupações devido ao perfil dos participantes dos ECRs (por ex: maior gravidade da doença, menor idade e sem maiores comorbidades), assim como da falta de comparações específicas para o tildrakizumabe 100 mg e com maior período de seguimento (não se restringindo ao período de indução).

Dessa forma, o PARECERISTA avaliou a qualidade das evidências como moderada a baixa para a maioria dos desfechos. As exceções foram para o PASI 90, PASI 75 e eventos adversos gerais do tildrakizumabe em relação ao etanercepte, avaliados como alta certeza da evidência, diante dos achados adicionais de comparação direta advindos do reSURFACE 2³³. Adicionalmente, destaca-se que Reich *et al.* (2017)³³ investigaram o alcance do PASI 100 em 12 e 28 semanas, sendo, respectivamente: 2,53 (1,39–4,61) e 2,09 (1,43–3,06) para TILDRA 100 mg vs. ETA; 2,47 (1,35–4,51) e 2,49 (1,77–3,50) para TILDRA 200 mg vs. ETA – qualidade da evidência alta, segundo ferramenta GRADE padrão.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>Na avaliação de curto prazo (avaliação no período de indução), em comparação às opções medicamentosas disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar, tildraquizumabe apresentou performance intermediária para os desfechos PASI 75, PASI 90 e qualidade de vida, boa performance para eventos graves e melhor ranqueamento para eventos adversos gerais. Para os desfechos PASI 75, PASI 90, qualidade de vida e eventos adversos gerais, o tildraquizumabe apresentou consistentemente melhor performance em relação aos medicamentos adalimumabe, certolizumabe e etanercepte. Cabe destacar que esses são os únicos medicamentos com custo inferior ao tildraquizumabe na fase de indução. Na avaliação de longo prazo, o tratamento com tildraquizumabe promoveu um controle sustentado da doença ao longo de 5 anos, com um perfil de segurança mantido, pois não houve diferenças substanciais na frequência de eventos adversos em relação às semanas iniciais do estudo. Em relação ao tempo para recaída após a descontinuação do tratamento, para a perda do PASI 90, tildraquizumabe foi superior a todos medicamentos avaliados, com exceção do risanquizumabe. Em um cenário de vida real, o tildraquizumabe promoveu uma melhoria significativa no bem-estar dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave, alcançando um status de bem-estar semelhante ao da população em geral após 16 semanas, que foi mantido até a semana 52.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20242000227_PTC - Revisão Sistemática), páginas 105 e 106].</p>	<p>As evidências apresentadas pelo PROPONENTE apresentam limitações inerentes ao desenho dos estudos incluídos, como no caso de estudos com braço único ou controlados apenas por placebo ou com alto risco de viés. Adicionalmente, as estimativas sem comparações estatísticas ou sem diferenças significativas requerem cautela em sua interpretação. Valores de SUCRA e do ranqueamento dos medicamentos apresentados por Sbidian <i>et al.</i> (2023)⁴⁷, por exemplo, não devem ser analisados isoladamente. Além da significância clínica e estatística, é preciso ponderar as incertezas associada às estimativas. Nesse contexto, houve divergências entre o relato e a interpretação dos resultados pelo PROPONENTE em relação ao PARECERISTA, refletindo suas diferenças quanto aos estudos incluídos, além das comparações e fontes priorizadas na avaliação da qualidade da evidência.</p>
Limitações	<p>Não foram encontrados estudos clínicos que tenham comparado diretamente a eficácia e segurança do tildraquizumabe com outros agentes biológicos, além do etanercepte. No momento do desenho [dos estudos clínicos pivotais], o etanercepte era um comparador</p>	<p>De modo geral, o PROPONENTE reforçou as principais limitações levantadas pelos autores dos estudos incluídos. No mais, é importante enfatizar a escassez de evidências de comparação direta</p>

	<p>ativo comumente utilizado em ensaios de psoríase, mas comparações com terapias mais recentes e mais eficazes poderiam ter sido mais úteis para avaliação dos benefícios terapêuticos de tildraquizumabe. Observando que, houve melhores respostas entre as semanas 22 e 28, o ponto de tempo de avaliação em 12 semanas escolhido para os desfechos primários de eficácia pode ter prejudicado a avaliação adequada do potencial de eficácia de tildraquizumabe. [Em relação às evidências da metanálise em rede realizada por Sbidian <i>et al.</i> (2023)], a interpretação da comparação dos tamanhos de efeito em ensaios separados com variações nos desenhos de estudo e nos intervalos de dosagem deve ser feita com cautela, porque tais comparações carecem do rigor científico e da validade dos ensaios diretos. Ademais, esta evidência de metanálise em rede é limitada à terapia de indução (resultados medidos de 8 a 24 semanas após a randomização) e não é suficiente para avaliar resultados de longo prazo nesta doença crônica. Além disso, os autores destacam outras limitações: baixo número de estudos para algumas das intervenções, a idade jovem (média de 44,6 anos) e o alto nível de gravidade da doença (PASI 20,4 no início do estudo) podem não ser típicos dos pacientes atendidos na prática clínica diária. Como limitação da análise [de Regnault <i>et al.</i> (2022)], os autores apontam que critérios heterogêneos foram usados em diferentes estudos para definir a recidiva da psoríase, sendo que, a definição de recaída foi considerada muitas vezes por múltiplos critérios no mesmo estudo.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20242000227_PTC - Revisão Sistemática), páginas 101 a 104 e 107].</p>	<p>com outros imunobiológicos de interesse (além do etanercepte), bem como as preocupações advindas do tempo de seguimento, do risco de viés e da qualidade da evidência. No âmbito clínico, é importante compreender a influência de fatores como idade, etnia e comorbidades e artrite psoriásica, além de outros critérios da DUT nº 65.5, como psoríase em outras áreas especiais (face, couro cabeludo, genitália, mãos, pés e pregas cutâneas).</p>
Conclusões	<p>Com base nas evidências de avaliação de curto prazo (avaliação no período de indução), em comparação às opções medicamentosas, o medicamento tildraquizumabe apresentou performance intermediária para os desfechos de eficácia PASI 90 e PASI 75, melhor ranqueamento para eventos adversos gerais e quinto lugar para eventos adversos graves e qualidade de vida. Para os desfechos PASI 75, PASI 90, qualidade de vida e eventos adversos</p>	<p>Embora sua conclusão esteja alinhada aos resultados de seu PTC, é necessário ponderar aspectos relacionados à interpretação e limitações de tais achados, além de evidências adicionais apresentadas pelo PARECERISTA. Ademais, o PROPONENTE destacou aspectos relacionados à carga da doença e à importância da ampliação das</p>

	<p>gerais, o tildraquizumabe apresentou consistentemente melhor performance em relação aos medicamentos adalimumabe, certolizumabe e etanercepte. Na avaliação de longo prazo, não foram encontrados estudos que avaliassem o tildraquizumabe em comparação aos outros medicamentos para o tratamento de psoríase em placa. Entretanto, foram incluídos estudos que avaliaram apenas o tratamento com tildraquizumabe em longo prazo. Tais estudos mostraram que o medicamento promoveu um controle sustentado da doença ao longo de 5 anos. Sobre a segurança do tildraquizumabe a longo prazo, foi observado que o perfil de segurança mantido, pois não houve diferenças substanciais na frequência de eventos adversos em relação às semanas iniciais do estudo. Por fim, os estudos que avaliaram o medicamento tildraquizumabe demonstram eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), com potencial de gerar economias para o sistema de saúde suplementar. O tildraquizumabe oferece as vantagens de poder ser mais uma opção para pacientes que possuem contraindicação para usar outros biológicos, como por exemplo os pacientes com doença de Crohn que estão impedidos de usar anti-IL17, ou ainda indivíduos com problemas cardíacos ou esclerose múltipla que não devem usar inibidores TNF.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20242000227_PTC - Revisão Sistemática), páginas 107 e 108].</p>	<p>opções terapêuticas para o tratamento da psoríase moderada a grave. Apesar da relevância clínica, não foram apresentados estudos específicos ou análises de subgrupo para casos de doença de Crohn, problemas cardíacos ou esclerose múltipla, por exemplo.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Sem comentários adicionais.

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	De modo geral, encontram-se adequadas. No entanto, foram identificadas inconsistências entre os números de diversas citações no corpo do texto e aqueles indicados na seção “7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS”.	A lista de referências foi atualizada, considerando a ordem de citação ao longo do texto, bem como a inclusão de novos estudos.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Sem comentários adicionais.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas⁹¹ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utility
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

O proponente apresenta um modelo de custo-utilidade considerando uma árvore de decisão em seu período de indução de resposta acoplada a um modelo de Markov durante o período de manutenção do tratamento. Dado o caráter crônico da doença e seu impacto na qualidade de vida, considerou-se adequado o modelo apresentado.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no Quadro 23. **PARÂMETROS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA..**

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar	Apropriado: Sim
Horizonte temporal	Por toda a vida (<i>Lifetime</i>)	Tempo adequado: Sim. Considera-se o horizonte adequado ao caráter crônico da doença. Adicionalmente, as estratégias de comparação possuem um custo de tratamento diferente no primeiro ano de tratamento, sendo adequado um horizonte maior que busque minimizar tal influência.
População-alvo	Pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas).	Alinhado ao PICO: Sim A população está adequada à indicação proposta e igualmente alinhada às evidências apresentadas.
Tecnologia	Tildrakizumabe 100 mg	Alinhado ao PICO: Sim
Comparador	Adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), guselcumabe (GUS), infliximabe (INF), ixequizumabe (IXE), secuquinumabe (SEC), ustequinumabe (UST), risanquizumabe (RIS), certolizumabe (CER), brodalumabe (BRO) e bimequizumabe (BIM).	Alinhado ao PICO: Sim A proposta incluiu todas as opções potenciais da mesma linha de cuidado, de acordo com a Resolução Normativa da ANS nº 611/2024

Taxa de desconto anual	5%	Apropriado: Sim Consistente com as diretrizes metodológicas.
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) Considerou-se a relação com os percentuais de respostas no <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> - PASI 75, 90 e 100.	Apropriado: Sim O AVAQ é recomendado pelas diretrizes metodológicas e o índice PASI é uma ferramenta clínica validada no contexto da psoríase.
Mensuração da efetividade	Os dados de efetividade (resposta PASI 75 e PASI 90) durante o período de indução foram baseados na metanálise em rede de Sbidian et al. (2023). Com base nos dados individualizados, calculou-se a proporção de indivíduos tratados com placebo e que alcançaram o desfecho. A partir da medida de efeito, no caso o risco relativo vs TIL (para o caso-base), calculou-se a proporção de indivíduos que alcançaram a resposta para cada um dos demais medicamentos biológicos	Apropriado: Não Apesar de ter evidências pautadas em revisão sistemática da literatura publicada, ressalta-se que o proponente não esclarece em seu dossiê se os percentuais de resposta ao PASI foram estimados de forma bruta (<i>näive</i>), sem condução de um modelo de meta-análise ou técnica de comparação indireta, sendo apenas citado como fonte “calculado pelos autores”.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	O valor de utilidade considerado para os pacientes que atingem resposta foi de 0,85 (min 0,84; max 0,87); para aqueles pacientes que falharam ao tratamento foi utilizado uma utilidade de 0,76 (min 0,74; max 0,78)	Apropriado: Sim A psoríase é uma condição crônica com alto impacto na qualidade de vida, sendo importante a consideração deste desfecho na análise. Os valores são consistentes com análises prévias do modelo adaptado
Estimativa de recursos e custos	O presente modelo considerou apenas os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos biológicos, incluindo custos para administração do medicamento – caso particular do infliximabe. Os custos foram calculados com base nas recomendações posológicas constantes nas bulas dos medicamentos. Os valores unitários foram obtidos a partir da tabela CMED PF 18%.	Apropriado: Sim De forma consistente com análises prévias na ANS, consideraram-se os impactos da adoção dos preços médios de todos os produtos disponíveis na lista da CMED, incluindo biossimilares.

	Preços das apresentações consideradas: <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumabe: R\$ 4.037,90 • Certolizumabe: R\$ 1.390,82 • Etanercepte: R\$ 1.839,83 • Infliximabe: R\$ 5.117,18 • Guselcumabe: R\$ 15.130,81 • Ixequizumabe: R\$ 7.111,52 • Secuquinumabe: R\$ 4.537,64 • Ustequinumabe: R\$ 16.971,59 • Risanquizumabe: R\$ 11.348,09 • Tildrakizumabe: R\$ 12.981,24 • Brodalumabe: R\$ 3.340,46 • Bimequizumabe: R\$ 5.987,55 	
Unidade monetária	Reais (R\$) no ano de 2024	Adequado: Sim Os valores dos preços de medicamentos estão também consistentes com os preços vigentes em 2025 de acordo com a lista CMED publicada na data de 06/01/2025.
Modelagem	Árvore de decisão acoplada a modelo de Markov	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim Considera-se o modelo adequado ao caráter crônico da doença.
Pressupostos do modelo	Não descritos.	Adequado: Não Seria importante ter explicitados os principais pressupostos do modelo.
Métodos analíticos	O proponente apresenta em sua proposta um ranqueamento de custo-efetividade	Adequado: Sim Tal abordagem é consistente com o ranqueamento proposto em uma análise de custo-efetividade incremental e sua fronteira de eficiência
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Foi encaminhado um modelo em planilha do Microsoft Excel	A planilha permite a reprodução dos cálculos

VBA: Visual Basic for Applications

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

No contexto da tecnologia em análise, sendo uma condição crônica com dados disponíveis de seus impactos na qualidade de vida, considerou-se adequado a sua tradução em uma modelagem com

desfechos em QALY¹⁰². Todavia, destaca-se que não está claro se as estimativas sumárias de efetividade consideradas na análise, os percentuais de pacientes atingido as escalas PASI 75, 90 e 100, foram obtidas por métodos convencionais de agregação (meta-análise), assim como a sua comparação relativa não considera abordagens de comparação indireta (*näive*). Dessa forma, considera-se incerta a confiança na magnitude das estimativas de efeito apresentadas, o que pode ter um alto impacto nas conclusões apresentadas.

6.2 Resultados

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	No relatório, são apresentadas as estimativas de PASI75, 90 e 100, posologias adotadas e custos.	Apropriado: Não Apesar de apresentados os valores adotados, não está claro se as estimativas foram obtidas por métodos convencionais de agregação (meta-análise), assim como a sua comparação relativa não considera abordagens de comparação indireta (<i>näive</i>).
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	Custos no primeiro ano (indução + manutenção): <ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe : R\$ 75.104,28 • Etarnercepte: R\$ 95.670,98 • Ustequinumabe 45 mg: R\$ 101.829,54 • Risanquizumabe 150 mg: R\$ 136.177,08 • Adalimumabe 40 mg: R\$ 109.023,19 • Infliximabe 400 mg: R\$ 163.749,85 • Guselcumabe: R\$ 121.046,48 • Ixequizumabe: R\$ 128.007,36 	Apropriado: Sim Os valores citados não se limitam ao primeiro ano de tratamento, sendo capazes de dimensionar adequadamente a diferença relativa de custos anuais de tratamento devido a mudança na posologia de manutenção. Adicionalmente, ressalta-se a importância de se considerar o impacto do preço médio de todos os produtos disponíveis, incluindo os biossimilares.

	<ul style="list-style-type: none"> • Secuquinumabe: R\$ 154.279,76 • Brodalumabe: R\$ 90.192,42 • Bimequizumabe: R\$ 113.763,45 • Tildraquizumabe: R\$ 77.887,44 <p>Custos nos anos seguintes (manutenção):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe: R\$ 69.541,00 • Etarnercepte: R\$ 95.670,98 • Ustequinumabe 45 mg: R\$ 67.886,36 • Risanquizumabe 150 mg: R\$ 90.784,72 • Adalimumabe 40 mg: R\$ 104.985,29 • Infliximabe 400 mg: R\$ 143.281,12 • Guselcumabe: R\$ 90.784,86 • Ixequizumabe: R\$ 85.338,24 • Secuquinumabe: R\$ 99.828,08 • Brodalumabe: R\$ 86.851,96 • Bimequizumabe: R\$ 77.838,15 • Tildraquizumabe: R\$ 51.924,96 	
Análise de sensibilidade	<p>Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão. As variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentados ao longo do texto.</p>	<p>Apropriado: Não</p> <p>Apesar de indicado, não há qualquer menção no dossiê de avaliação econômica em relação aos parâmetros, variações e distribuições incluídos nas simulações de Monte Carlo, impossibilitando a sua interpretação de incerteza paramétrica.</p>

Caracterização da heterogeneidade	Não considerado	Apropriado: Não Variações da população em relação ao peso poderiam alterar os custos de alguns dos comparadores analisados.
--------------------------------------------------	-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>O proponente realizou uma adaptação do modelo “Custo-efetividade de medicamentos biológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave” elaborado e disponibilizado abertamente pelo Instituto Nacional de Cardiologia, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde em 2021 (DOI: 10.17632/wmtfvz9hcb.3). Apesar do modelo ter sido originalmente desenvolvido para a avaliação de medicamentos biológicos no tratamento de psoríase pela Conitec, considera-se adequada a sua estrutura de trajetória clínica no contexto da saúde suplementar. Como discutido anteriormente, em algumas opções comparadas o custo de tratamento é diferente no primeiro ano de tratamento devido ao período de indução de resposta, sendo adequado um horizonte de análise maior como proposto pelo proponente. Apesar de serem conduzidas as simulações de Monte Carlo, nota-se a ausência de uma análise de sensibilidade determinística, a qual poderia destacar os principais impactos e fragilidades dos parâmetros do modelo.</p>

Quadro 25. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Tildraquizumabe	12,839	-	R\$ 1.226.858,70	-	-
Certolizumabe	12,864	0,049	R\$ 1.381.130,67	-R\$ 154.271,97	-R\$ 3.175.795,13
Etanercepte	12,885	0,055	R\$ 1.442.196,21	-R\$ 215.337,50	-R\$ 3.902.456,14
Ustequinumabe	12,903	-0,004	R\$ 1.303.497,21	-R\$ 76.638,50	R\$ 17.551.149,41
Risanquizumabe	12,830	-0,018	R\$ 1.420.872,01	-R\$ 194.013,30	R\$ 10.578.906,32
Adalimumabe	12,836	0,046	R\$ 1.451.512,73	-R\$ 224.654,02	-R\$ 4.927.018,80
Infliximabe	12,889	0,021	R\$ 1.566.913,52	-R\$ 340.054,82	-R\$ 16.393.410,44
Guselcumabe	12,90	-0,015	R\$ 1.419.834,36	-R\$ 192.975,66	R\$ 12.998.168,65
Ixequizumabe	12,91	-0,024	R\$ 1.366.848,61	-R\$ 139.989,91	R\$ 5.724.891,40
Secuquinumabe	12,90	-0,018	R\$ 1.479.699,75	-R\$ 252.841,05	R\$ 13.786.589,46
Brodalumabe	12,90	-0,016	R\$ 1.371.431,68	-R\$ 144.572,98	R\$ 9.196.936,21
Bimequizumabe	12,91	-0,024	R\$ 1.307.272,80	-R\$ 80.414,10	R\$ 3.288.536,95

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

O demandante apresenta relações incrementais de custo e efetividade e um ranqueamento da relação de custo-utilidade. Em sua análise, destaca que o tildrakizumabe teve o menor custo quando comparado aos demais tratamentos. A abordagem de apresentação dos resultados adotada pelo proponente é consistente com o ranqueamento proposto em uma análise de custo-efetividade

incremental e sua fronteira de eficiência. Observa-se, entretanto, que as estimativas de efetividade propostas sugerem a tecnologia do proponente como uma opção dominada por alguns de seus comparadores.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>Com base nos custos de tratamento no ano 1 e ano 2, o medicamento tildrakizumabe é o que apresenta o menor custo de tratamento na comparação com todos os medicamentos biológicos disponíveis no rol do Sistema de Saúde Suplementar.</p> <p>Adicionalmente, nas comparações de TIL vs ADA, ETA, CER, e INF, TIL obteve também maior efetividade em termos de AVAQ. Para as demais comparações, TIL foi considerado uma tecnologia com menor custo e menor efetividade.</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>As afirmações foram pautadas no ranqueamento do benefício incremental das tecnologias comparadas</p>
Limitações	Não disponível.	<p>Apropriado: Não</p> <p>Não foram destacados pontos importantes da análise, como as agregações <i>näive</i> e os pressupostos do modelo.</p>

Generalização dos achados Implicações para a prática	Com base nos resultados obtidos, observa-se que o medicamento possui um considerável potencial econômico, de modo que o medicamento obteve um menor custo incremental em todas as comparações e cenários (incluindo nas análises probabilísticas).	Apropriado: Sim
-----------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
As conclusões do modelo proposto teriam maior confiança com a discussão de suas limitações, pressupostos e a condução de análises de sensibilidade determinísticas.

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 27. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário¹⁰³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado	Saúde Suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Tildrakizumabe	Adequado	Tildrakizumabe
Comparador	Adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), guselcumabe (GUS), infliximabe (IFN), ixequizumabe (IXE), secuquimumabe (SEC), ustequimumabe (UST), risanquizumabe (RIS) e certolizumabe (CER).	Não adequado Apesar de incluir quase todas as opções da mesma linha de cuidado, de acordo com a Resolução Normativa da ANS nº 611/2024, o proponente não considerou o brodalumabe, também presente como uma opção recomendada desde 02 de setembro de 2024, assim como o bimequizumabe, opção com recomendação	Adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), guselcumabe (GUS), infliximabe (IFN), ixequizumabe (IXE), secuquimumabe (SEC), ustequimumabe (UST), risanquizumabe (RIS), certolizumabe (CER), brodalumabe (BRO) e bimequizumabe (BIM)

		recentemente favorável à inclusão no rol.	
Cenários	Para estimar o impacto orçamentário, foram considerados quatro cenários: sem incorporação de tildrakizumabe, incorporação em um cenário com divisão de mercado equivalente, incorporação em um cenário com divisão de mercado semelhante ao SUS	Adequado. A descrição dos cenários de comparação é um elemento necessário no relato da análise de impacto orçamentário.	Cenário referência (A): cenário atual, sem cobertura do tildrakizumabe. Cenário projetado (B): simula a cobertura com participação progressiva do tildrakizumabe.
Participação no mercado	As participações variaram progressivamente de acordo com cada cenário de análise, com o tildrakizumabe alcançando uma participação média de 10% a 15% em 5 anos, sendo elaborado um cenário com divisão de mercado equivalente e um cenário com divisão de mercado semelhante ao SUS, dada a ausência de dados de uso dos medicamentos na saúde suplementar.	Adequado.	No cenário do caso base, foram adotadas as proporções de participação semelhantes às apresentadas pelo proponente com divisão de mercado semelhante ao SUS, dada a ausência de dados de uso dos medicamentos na saúde suplementar. A participação de mercado de brodalumabe e bimequizumabe seguiu o que foi proposto em análises prévias na ANS. No cenário projetado, apresenta-se uma entrada progressiva do tildrakizumabe de 3% até 15% ao final de 5 anos, consistente com a proposta do proponente.
População			
População	Pacientes adultos com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas).	Alinhado ao PICO proposto, todavia, sem o detalhamento no dossiê da indicação restrita à população adulta	Pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas).
Cálculo da população elegível	A partir do número de beneficiários de planos de saúde no Brasil e de adultos na população brasileira	Adequado à perspectiva de análise e consistente com análises prévias. Contudo, considerou-se	A população foi definida a partir do método epidemiológico partindo da estimativa populacional por

	(~76%), calculou-se o número de beneficiários adultos na Saúde Suplementar. Na sequência, aplicou-se uma proporção de 1,3% referente a prevalência da psoríase, além de 82% referente aos casos de psoríase em placas, e de 18% dos casos moderados a grave. Por fim, uma proporção de 24% foi aplicada para os casos de falha à terapia sistêmica e de 27% fototerapia. Para os anos subsequentes da análise (segundo ao quinto ano), a população elegível foi calculada a partir da população do ano anterior, acrescido uma estimativa de crescimento populacional a cada ano (~0,55%), com base nos dados disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE	a possibilidade de ajustar os valores de projeção diretamente à população de beneficiários projetada pela ANS, assim como a revisão de algumas das estimativas epidemiológicas adotadas.	faixa etária coberta pela saúde suplementar (ANS). À população projetada, foram aplicadas as estimativas epidemiológicas revisadas, consistentes com àquelas sugeridas pelo proponente e análises prévias: <ul style="list-style-type: none"> • Prevalência de psoríase: 1,31%¹⁰⁴ • Psoríase em placas: 85%¹⁰⁵ • Psoríase moderada a grave: 18,2%¹⁰⁶. • Elegíveis ao tratamento com medicamentos biológicos: 31%¹⁰²
Subgrupos	Não considerado	Adequado	Não considerado
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	O modelo considerou apenas os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos biológicos. Os custos foram calculados com base nas recomendações posológicas constantes nas bulas dos medicamentos. Os valores unitários foram obtidos a partir da tabela CMED PF 18%. Preço considerado: Tildrakizumabe: R\$ 12.981,24	Os custos considerados estão adequados à perspectiva adotada.	O modelo considerou apenas os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos biológicos. Os custos foram calculados com base nas recomendações posológicas constantes nas bulas dos medicamentos. Os valores unitários foram obtidos a partir da tabela CMED PF 18%. Preço considerado: Tildrakizumabe: R\$ 12.981,24

Componentes e fontes (comparadores)	<p>O modelo considerou apenas os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos biológicos, incluindo custos para administração do medicamento – caso particular do infliximabe. Os custos foram calculados com base nas recomendações posológicas constantes nas bulas dos medicamentos. Os valores unitários foram obtidos a partir da tabela CMED PF 18%.</p> <p>Preços das apresentações consideradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumabe: R\$ 1.425,71 • Etanercepte: R\$ 957,13 • Guselcumabe: R\$ 15.130,81 • Infliximabe: R\$ 2.078,11 • Ixequizumabe: R\$ 7.111,52 • Secuquinumabe: R\$ 4.537,64 • Ustequinumabe: R\$ 16.971,59 • Risanquizumabe: R\$ 22.696,17 • Certolizumabe: R\$ 2.781,63 	<p>Não adequado. Os custos considerados estão adequados à perspectiva adotada. Contudo, observou-se a necessidade de correção do custo do adalimumabe e a inclusão do custo do brodalumabe e bimequizumabe</p>	<p>Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED divulgada em janeiro de 2025 (PF 18%), sendo considerado o preço médio de todos os produtos disponíveis, incluindo biossimilares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumabe 40 mg R\$ 3.493,09 • Etanercepte 50 mg R\$ 1.699,44 • Guselcumabe 100 mg R\$ 15.130,81 • Infliximabe 100 mg R\$ 4.336,01 • Ixequizumabe 80 mg R\$ 7.111,53 • Secuquinumabe 150 mg R\$ 4.537,66 • Ustequinumabe 45 mg R\$ 14.991,75 • Risanquizumabe 75 mg R\$ 12.482,89 • Certolizumabe 200 mg R\$ 1.390,82 • Brodalumabe 210 mg R\$ 3.340,46 • Bimequizumabe 160 mg R\$ 5.987,55
	<p>Não considerado</p>	<p>Adequado</p>	<p>Não considerado</p>
Custos não incluídos	<p>Não foram inclusos custos como visitas médicas, idas ao pronto-socorro e admissões hospitalares, assumindo-se semelhança destas trajetórias nos tratamentos comparados.</p>	<p>Adequado, dada a ausência de evidências de diferenças clinicamente relevantes.</p>	<p>Não foram inclusos custos como visitas médicas, idas ao pronto-socorro e admissões hospitalares, assumindo-se semelhança destas trajetórias nos tratamentos comparados.</p>
Ajustes	<p>Não considerado</p>	<p>Adequado</p>	<p>Não considerado</p>

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

A abordagem epidemiológica foi considerada adequada. Entretanto, observou-se a necessidade de revisão de algumas das estimativas de modo a tornar o modelo mais próximo do contexto de análise. Primeiramente, a nova análise proposta parte diretamente da população coberta pela saúde suplementar, de acordo com as estimativas disponibilizada pela ANS. À população foi considerada a mesma estimativa de prevalência adotada pelo proponente de 1,31%¹⁰⁴, a qual é proveniente de estudo em contexto nacional. Em relação à proporção com psoríase em placas, considerou-se uma estimativa de 85%, refletindo o intervalo comumente citado de 80 a 90% das apresentações clínicas¹⁰⁵. A fração de pacientes com quadro da doença moderada a grave foi a mesma sugerida pelo proponente, de 18,2%¹⁰⁶, igualmente pautada em estudo epidemiológico nacional. Em relação à população elegível ao tratamento com medicamentos biológicos, considerou-se mais apropriada a estimativa de 31% referente a pesquisa com indivíduos em uso de biológicos no contexto nacional¹⁰², sendo uma estimativa utilizada em análises prévias da ANS e que está mais próxima das estimativas de falha das terapias não biológicas relatadas em estudo retrospectivo¹⁰⁷, onde é citada a taxa 20,5% de falha primária ou secundária a tratamentos sistêmicos não biológicos (metotrexato ou ciclosporina) ou fototerapia (55/268). Uma análise de cenário foi realizada com essa segunda estimativa.

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente		Parecerista		
Ano	População	Ano	População*	População***
Ano 1	5028	Ano 1	31.861	21.070
Ano 2	5076	Ano 2	31.982	21.149
Ano 3	5122	Ano 3	32.093	21.223
Ano 4	5165	Ano 4	32.196	21.291
Ano 5	5207	Ano 5	32.292	21.354
Total	25598	Total	160.424	106.087
Média anual	5120	Média anual	32.085	21.217

*Considera a falha de 31%

** Considera a falha de 20,5%

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

Ao serem comparadas as estimativas atualizadas com aquelas apresentadas pelo proponente, observa-se um aumento considerável na população-alvo. Tal diferença está relacionada à atualização das estimativas epidemiológicas e revisão de possíveis duplicações de critérios de subgrupo (falha à terapia sistêmica e à fototerapia). Tal restrição extrapolava a indicação proposta, sendo revisada no novo modelo de impacto orçamentário, estando agora consistente com análises prévias da ANS.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Etanercepte	11%	11%	11%	11%	11%
Guselcumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Infliximabe	11%	11%	11%	11%	11%
Ixequizumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Secuquinumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Ustequinumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Risanquizumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Certolizumabe	11%	11%	11%	11%	11%
Tildrakizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Etanercepte	10%	10%	10%	10%	10%
Guselcumabe	10%	10%	10%	10%	10%

Infliximabe	10%	10%	10%	10%	10%
Ixequizumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Secuquinumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Ustequinumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Risanquizumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Certolizumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Tildrakizumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Cenário C – progressivo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	19%	19%	19%	19%	19%
Etanercepte	5%	5%	5%	5%	5%
Guselcumabe	5%	5%	5%	5%	5%
Infliximabe	5%	5%	5%	5%	5%
Ixequizumabe	8%	8%	8%	8%	8%
Secuquinumabe	18%	18%	18%	18%	18%
Ustequinumabe	27%	27%	27%	27%	27%
Risanquizumabe	8%	8%	8%	8%	8%
Certolizumabe	5%	5%	5%	5%	5%
Tildrakizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário D – progressivo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	18%	17%	16%	15%	14%
Etanercepte	5%	5%	5%	5%	5%
Guselcumabe	5%	5%	5%	5%	5%
Infliximabe	5%	5%	5%	5%	5%
Ixequizumabe	8%	8%	8%	8%	8%

Secuquinumabe	17%	16%	15%	14%	13%
Ustequinumabe	26%	25%	24%	23%	22%
Risanquizumabe	8%	8%	8%	8%	8%
Certolizumabe	5%	5%	5%	5%	5%
Tildrakizumabe	3%	6%	9%	12%	15%

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	17,2%	16,6%	16,0%	15,6%	15,4%
Etanercepte	4,5%	4,4%	4,2%	4,1%	4,0%
Guselcumabe	4,5%	4,4%	4,2%	4,1%	4,0%
Infliximabe	4,5%	4,4%	4,2%	4,1%	4,0%
Ixequizumabe	7,2%	7,0%	6,7%	6,6%	6,5%
Secuquinumabe	16,3%	15,7%	15,1%	14,8%	14,6%
Ustequinumabe	24,4%	23,6%	22,7%	22,2%	21,8%
Risanquizumabe	7,2%	7,0%	6,7%	6,6%	6,5%
Certolizumabe	4,5%	4,4%	4,2%	4,1%	4,0%
Brodalumabe	5,0%	6,3%	7,5%	8,8%	10,0%
Bimequizumabe	4,5%	6,5%	8,5%	9,1%	9,1%
Tildrakizumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	16,7%	15,6%	14,5%	13,7%	13,1%
Etanercepte	4,4%	4,1%	3,8%	3,6%	3,4%

Guselcumabe	4,4%	4,1%	3,8%	3,6%	3,4%
Infliximabe	4,4%	4,1%	3,8%	3,6%	3,4%
Ixequizumabe	7,0%	6,6%	6,1%	5,8%	5,5%
Secuquinumabe	15,8%	14,8%	13,8%	13,0%	12,4%
Ustequinumabe	23,7%	22,1%	20,6%	19,5%	18,6%
Risanquizumabe	7,0%	6,6%	6,1%	5,8%	5,5%
Certolizumabe	4,4%	4,1%	3,8%	3,6%	3,4%
Brodalumabe	4,9%	5,9%	6,8%	7,7%	8,5%
Bimequizumabe	4,4%	6,1%	7,7%	8,0%	7,7%
Tildrakizumabe	3,0%	6,0%	9,0%	12,0%	15,0%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

O cenário do caso base do proponente prevê uma distribuição equitativa dos tratamentos com a incorporação do tildrakizumabe, assumindo uma participação de 10% para todas as opções disponíveis. Um cenário alternativo, o proponente buscou refletir uma difusão progressiva na nova tecnologia aliada a uma distribuição das participações das demais opções terapêuticas semelhantes àquelas adotadas em análises prévias da ANS, todavia, baseado em informações de utilização de biológicos no Sistema Único de Saúde a partir dos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS; ano de 2022). Considerando a ausência da participação do brodalumabe e do bimequizumabe entre os comparadores do proponente, uma nova conformação de divisão de mercado foi estabelecida. Primeiramente, avaliou-se como baixa a verossimilhança do caso base do proponente onde haveria uma divisão igualitária entre as opções disponíveis. Assim, na versão revisada da AIO, foram consideradas apenas as estimativas citadas pelo proponente provenientes da distribuição de pacientes observada nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS; ano de 2022). Ao cenário apresentado, foram incluídas estimativas progressivas de difusão do pautadas nas análises prévias do brodalumabe, com uma participação inicial de 5%, alcançando 10% dos pacientes ao final de 5 anos, assim como do bimequizumabe, com uma participação inicial de

4,5%, alcançando 9,1% dos pacientes ao final de 5 anos. Para isso, parcelas equivalentes das demais opções terapêuticas foram realocadas para o brodalumabe e bimequizumabe, obtendo-se a conformação apresentada na proposta do cenário de referência sem tildrakizumabe. No cenário projetado, assumiu-se para o tildrakizumabe as mesmas estimativas de difusão progressiva apresentadas pelo proponente, sendo, para tanto, realocados também de forma equivalente os indivíduos em outros tratamentos.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
Após análise crítica do modelo encaminhado pelo proponente, observou-se a necessidade de revisão de algumas das estimativas epidemiológicas, assim como foi necessário atualizar os valores de custos (considerando o preço médio dos produtos disponíveis, incluindo biossimilares), inclusão de comparadores e revisão das estimativas de participação de mercado (<i>market-share</i>) no caso base. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS.

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	Sem a incorporação de tildrakizumabe, o custo total para o tratamento da população elegível foi calculado em R\$ 1.773.181.103,05. Com a incorporação, o custo total foi R\$ 1.728.782.959,83. No cenário com difusão progressiva, o custo total sem incorporação foi R\$ 1.780.552.462,43, enquanto no cenário com incorporação, o custo total foi R\$ 1.742.697.456,05.	Adequado	<p>Cenário referência*: cenário atual, sem cobertura do tildrakizumabe: R\$ 14.961.748.511,47</p> <p>Cenário projetado*: simula a cobertura com participação progressiva do tildrakizumabe: R\$ 14.554.113.628,86</p> <p>Cenário referência**: cenário atual, sem cobertura do tildrakizumabe: R\$ 9.894.059.499,52</p> <p>Cenário projetado**: simula a cobertura com participação progressiva do tildrakizumabe: R\$ 9.624.494.496,50</p>
Impacto incremental	Com a incorporação do tildrakizumabe, haveria uma redução no custo total em R\$ 44.398.143,22. No cenário com difusão progressiva, uma redução no custo total em R\$ 37.855.006,38.	Adequado	<p>Cenário projetado - Cenário referência*: -R\$ 407.634.882,61</p> <p>Cenário projetado - Cenário referência**: -R\$ 269.565.003,02</p>
Caracterização da incerteza	A análise de incerteza foi trabalhada com análise de cenários e de forma probabilística com simulações de Monte Carlo.	Não adequado. O uso de análise de sensibilidade probabilística na AIO não tem sido recomendado e não consta com indicação nas diretrizes brasileiras.	A análise de incerteza foi trabalhada com uma análise de cenários.

Nota: *Considera a falha de 31% na população alvo; **Considera a falha de 20,5% na população alvo

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Adalimumabe 40 mg	R\$ 1.425,71	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Etanercepte 50 mg	R\$ 957,13	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Guselcumabe 100 mg	R\$ 15.130,81	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Infliximabe 100 mg	R\$ 2.078,11	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Ixequizumabe 80 mg	R\$ 7.111,52	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Secuquinumabe 150 mg	R\$ 4.537,64	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Ustequinumabe 45 mg	R\$ 16.971,59	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Risanquizumabe 75 mg	R\$ 22.696,17	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Certolizumabe 200 mg	R\$ 2.781,63	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Tildrakizumabe 100mg	R\$ 12.981,24	-	Lista CMED de abril de 2024 (PF 18%)
Administração de infliximabe	R\$ 1.286,04	-	ANS, 2024: UAT 122 Brodalumabe
Parecerista			
Item	Valor*	Intervalo (se pertinente)	Referência
Adalimumabe 40 mg	R\$ 3.493,09	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Etanercepte 50 mg	R\$ 1.699,44	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)

Guselcumabe 100 mg	R\$ 15.130,81	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Infliximabe 100 mg	R\$ 4.336,01	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Ixequizumabe 80 mg	R\$ 7.111,53	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Secuquinumabe 150 mg	R\$ 4.537,66	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Ustequinumabe 45 mg	R\$ 14.991,75	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Risanquizumabe 75 mg	R\$ 12.482,89	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Certolizumabe 200 mg	R\$ 1.390,82	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Bromalumabe 210 mg	R\$ 3.340,46	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Bimequizumabe 160 mg	R\$ 5.987,55	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Tildrakizumabe 100mg	R\$ 12.981,24	-	Lista CMED de janeiro de 2025 (PF 18%)
Administração de infliximabe	R\$ 493,38	-	D-TISS, 2023 (Procedimento: 20204167)

* Considera a média de preço dos produtos disponíveis, incluindo biossimilares

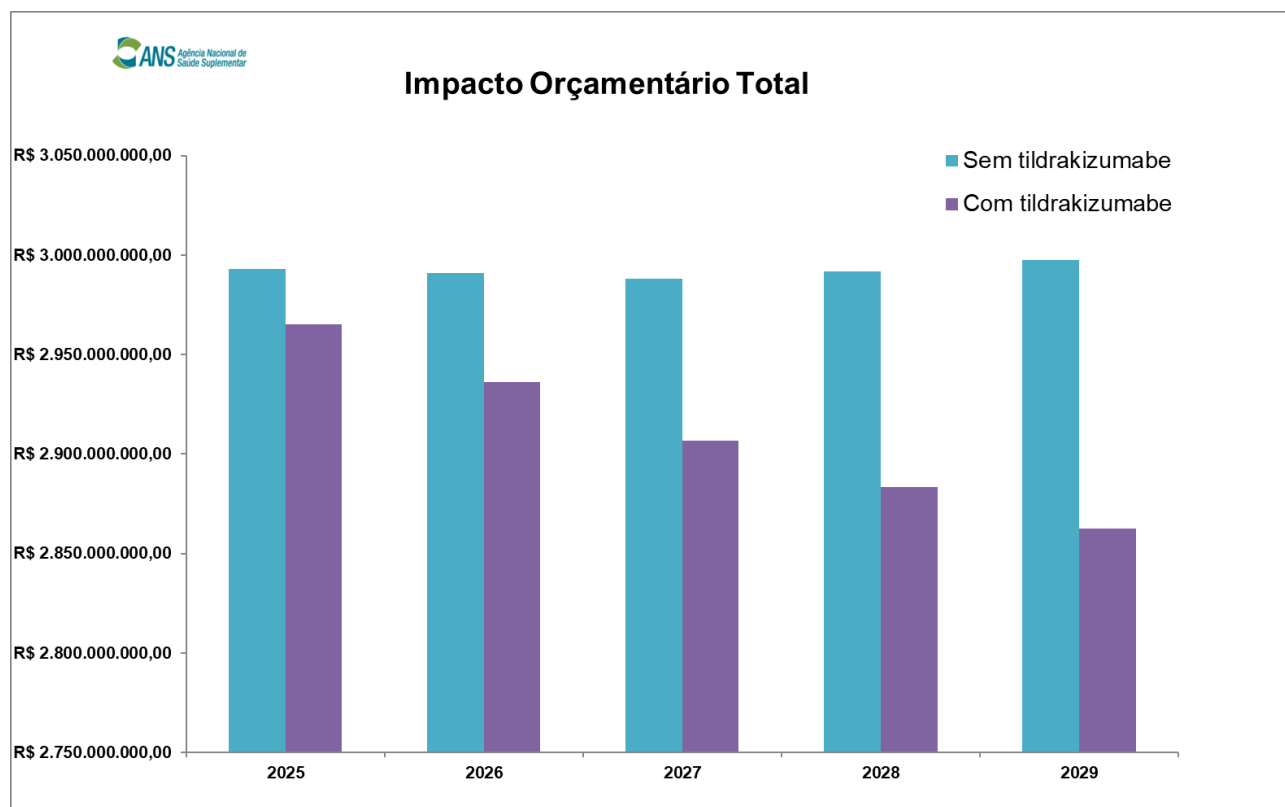
Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Em consulta à versão vigente da lista de preços da CMED (janeiro de 2025), observou-se a necessidade de correção do preço de acordo com a média de preço dos produtos disponíveis, incluindo biossimilares, assim como a inclusão do preço do brodalumabe e do bimequizumabe. Da mesma forma, considerou-se mais apropriada a estimativa de custo de administração intravenosa disponível no painel D-TISS, 2023.

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente				
Período	Cenário A	Cenário B	Cenário C	Cenário D
2024	R\$ 348.319.064,79	R\$ 339.597.609,49	R\$ 349.767.075,37	R\$ 347.302.708,50
2025	R\$ 351.596.237,67	R\$ 342.792.726,23	R\$ 353.057.871,91	R\$ 348.082.765,99
2026	R\$ 354.770.097,14	R\$ 345.887.116,40	R\$ 356.244.925,56	R\$ 348.714.901,25
2027	R\$ 357.790.018,45	R\$ 348.831.422,82	R\$ 359.277.401,10	R\$ 349.151.904,58
2028	R\$ 360.705.685,00	R\$ 351.674.084,88	R\$ 362.205.188,48	R\$ 349.445.175,73
Total	R\$ 1.773.181.103,05	R\$ 1.728.782.959,83	R\$ 1.780.552.462,43	R\$ 1.742.697.456,05
Parecerista				
Período	Cenário de Referência*	Cenário Projetado*	Cenário de Referência**	Cenário Projetado**
2025	R\$ 2.993.014.034,28	R\$ 2.965.263.850,10	R\$ 1.979.251.216,22	R\$ 1.960.900.287,97
2026	R\$ 2.991.097.071,98	R\$ 2.936.179.599,74	R\$ 1.977.983.547,60	R\$ 1.941.667.154,67
2027	R\$ 2.988.270.032,36	R\$ 2.906.799.203,33	R\$ 1.976.114.053,66	R\$ 1.922.238.182,85
2028	R\$ 2.991.758.455,91	R\$ 2.883.514.325,19	R\$ 1.978.420.914,39	R\$ 1.906.840.118,27
2029	R\$ 2.997.608.916,95	R\$ 2.862.356.650,49	R\$ 1.982.289.767,66	R\$ 1.892.848.752,75
Total	R\$ 14.961.748.511,47	R\$ 14.554.113.628,86	R\$ 9.894.059.499,52	R\$ 9.624.494.496,50

Nota: *Considera a falha de 31% na população alvo; **Considera a falha de 20,5% na população alvo

Figura 5. Impacto orçamentário total (versão do PARECERISTA)*



*Considera a falha de 31% na população alvo

Comentários sobre o impacto orçamentário total

Ao serem comparados os novos valores de impactos totais com os valores propostos pelo demandante, observa-se uma diferença importante de magnitude. Tal diferença é consistente com a nova estimativa de população-alvo e atualização de custos de tratamentos.

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente		
Período	Cenário B - A	Cenário D – C
2024	-R\$ 8.721.455,30	-R\$ 2.464.366,87
2025	-R\$ 8.803.511,43	-R\$ 4.975.105,92
2026	-R\$ 8.882.980,74	-R\$ 7.530.024,31
2027	-R\$ 8.958.595,63	-R\$ 10.125.496,52
2028	-R\$ 9.031.600,12	-R\$ 12.760.012,75
Total	-R\$ 44.398.143,22	-R\$ 37.855.006,38
Média	-R\$ 8.879.628,64	-R\$ 7.571.001,28
Parecerista		
Período	Cenário*	Cenário**
2025	-R\$ 27.750.184,18	-R\$ 18.350.928,25
2026	-R\$ 54.917.472,24	-R\$ 36.316.392,93
2027	-R\$ 81.470.829,02	-R\$ 53.875.870,81
2028	-R\$ 108.244.130,71	-R\$ 71.580.796,12
2029	-R\$ 135.252.266,45	-R\$ 89.441.014,91
Total	-R\$ 407.634.882,61	-R\$ 269.565.003,02
Média	-R\$ 81.526.976,52	-R\$ 53.913.000,60

Nota: *Considera a falha de 31% na população alvo; **Considera a falha de 20,5% na população alvo

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Ao serem comparados os novos valores de impactos incrementais com os valores propostos pelo demandante, observa-se uma diferença em termos de magnitude. Todavia, consistente com o modelo encaminhado pelo proponente, ao longo dos cinco anos é esperada uma economia de

recursos com a entrada do tildrakizumabe, mesmo após atualização dos custos de tratamentos e a opção com brodalumabe e bimequizumabe, ora desconsiderados na versão anterior.

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	São relatados os impactos totais e incrementais de todos os cenários simulados	Adequado
Limitações	Não descrito	Como limitação importante da análise, destaca-se a ausência de dados de participação de mercado na saúde suplementar.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Cita-se que a incorporação de entrada do tildrakizumabe no rol da ANS poderia resultar em uma economia de recursos que se inicia em torno de R\$ 9 milhões por ano, totalizando R\$ 44,4 milhões em cinco anos.	Adequado.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

A nova análise de impacto orçamentário buscou minimizar as limitações identificadas na análise do proponente. Foram revisadas as estimativas epidemiológicas, ajustados os preços, incluídos novos comparadores e revisadas as estimativas de participação de mercado (*market-share*). Considera-se que a estimativa de impacto atualizada seja mais factível com o contexto proposto.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	As referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	Não apresentado.	Em junho de 2021, o tildraquizumabe teve recomendação de reembolso pela agência canadense no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, desde que seja prescrito por um dermatologista. O tratamento com tildrakizumabe pode ser renovado para pacientes que apresentarem resposta após 12 a 16 semanas, com uma redução de pelo menos 75% na pontuação PASI (PASI 75). O custo do tratamento por paciente não deve ser superior ao do medicamento biológico mais barato

		<p>(original ou biossimilar) usado para tratar psoríase em placas moderada a grave. Uma resposta ao tratamento é definida como uma redução de pelo menos 75% na pontuação PASI (PASI 75). Tal recomendação considerou que, embora diversos tratamentos para a psoríase em placas moderada a grave sejam aprovados no Canadá, alguns pacientes podem não apresentar resposta clínica, sendo necessárias alternativas adicionais. Observou-se que os ensaios reSURFACE 1 e 2 demonstraram que o tildraquizumabe melhora os sintomas da psoríase quando comparado ao placebo. Por outro lado, possui alto custo e não há evidências de eficácia superior aos outros tratamentos biológicos disponíveis. Foi destacada a necessidade de uma redução de pelo menos 20% no preço para que o tildrakizumabe fosse considerado custo-efetivo em um limite de disposição a pagar de \$50.000 por QALY, havendo ainda preocupações devido à incerteza da avaliação econômica. Em agosto de 2023, foi incluída a condição de que, em pacientes virgens de terapia biológica, um medicamento da classe anti-IL-17 ou anti-IL-23 seja testado antes de um medicamento da classe anti-TNF ou anti-IL-12/23.</p> <p>[Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/tildrakizumab> e <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/TSDrugClas/TS0001/TS0001-PsO-Updated-Streamlined-Rec.pdf>. Acesso em 07/01/2025]</p>
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	São descritas as alternativas terapêuticas segundo o PCDT da psoríase. Contudo não há menção à consulta	O uso do tildrakizumabe para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave não foi apreciado pela Conitec.

	<p>aos relatórios das solicitações de incorporação de tecnologias em saúde no SUS.</p>	<p>[Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>. Acesso em 07/01/2025]</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p>Por recomendação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), para que o paciente inicie a terapia sistêmica é necessária a avaliação clínica e observação dos seguintes critérios: i) Ineficácia da terapia tópica; ii) Significante impacto físico, psicológico e no bem-estar social; iii) Uma ou mais das condições a seguir: mais de 10% da área da superfície corporal afetada pela psoríase, com base em escore > 10 pela aplicação do instrumento PASI; a psoríase está localizada e associada a um significativo comprometimento funcional e/ou com altos níveis de sofrimento, como por exemplo, doença grave nas unhas ou envolvimento de locais de alto impacto; quando a fototerapia é contraindicada, ou foi ineficaz, ou resultou em rápida recaída (definida como mais de 50% da gravidade da doença de base em três meses).</p>	<p>O tildraquizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento de adultos com psoríase em placas, somente em casos graves (com PASI ≥ 10 e DLQI > 10) e com contraindicação, intolerância ou sem resposta a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia. Outro requisito é que a empresa atenda o acordo comercial estabelecido (preço confidencial), incluindo um esquema de desconto simplificado para facilitar o acesso dos pacientes ao medicamento.</p> <p>Entre 12 e 28 semanas, deve ser considerada a interrupção do tildraquizumabe na ausência de uma redução de pelo menos 50% na pontuação PASI em relação ao início do tratamento. Em 28 semanas, o tratamento deve ser descontinuado caso não haja resposta adequada considerando: uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75) desde o início do tratamento ou uma redução de 50% na pontuação PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no DLQI desde o início do tratamento.</p> <p>Quando o tildrakizumabe for indicado como uma entre outras opções de tratamento adequadas, deve-se optar pela alternativa menos dispendiosa, considerando os custos de administração, a dosagem, o preço por dose e os acordos comerciais.</p> <p>Foram destacados cuidados relacionados ao PASI e ao DLQI, com ajustes na</p>

		<p>avaliação clínica, levando em conta a cor da pele do paciente e seu impacto na pontuação PASI, assim como eventuais deficiências físicas, psicológicas, sensoriais ou de aprendizagem, ou dificuldades de comunicação que possam afetar as respostas ao DLQI.</p> <p>O Comitê de Avaliação discutiu o impacto da psoríase na qualidade de vida, acarretando comprometimentos físicos, psicológicos, sociais e financeiros ao longo de toda a vida dos pacientes. Foi levantada a importância de se ter diferentes alternativas terapêuticas que apresentem poucos ou controláveis efeitos colaterais e sejam eficazes no tratamento da psoríase em áreas como o rosto, mãos, pés e genitais. Destacou-se que os ensaios reSURFACE 1 e 2 fornecem as principais evidências clínicas para o tildrakizumabe (100 mg e 200 mg), demonstrando melhora da psoríase em placas grave nos desfechos PASI 75 e PGA, em comparação com o placebo ou etanercepte. A metanálise de rede apresentada pela empresa comparando indiretamente o tildrakizumab com outros biológicos (adalimumabe, brodalumabe, etanercepte, guselkumabe, ixekizumabe, secuquimumabe e ustekinumabe) mostrou que o tildrakizumabe possui eficácia similar ao adalimumabe e ao ustekinumabe para o desfecho PASI 75, porém teve menores taxas de resposta em relação a outros tratamentos. Melhores desfechos foram encontrados em 28 semanas do que em 12 semanas de tratamento. Quanto às evidências econômicas, o Comitê considerou as estimativas de que o tildrakizumabe representa uma alternativa custo-efetiva para o tratamento pessoas com psoríase</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>grave, tendo em vista um esquema revisado de acesso do paciente para o tildrakizumabe e aqueles adotados para os outros tratamentos biológicos disponíveis.</p> <p>[Disponível em: < https://www.nice.org.uk/guidance/ta575 >. Acesso em 07/01/2025]</p>
<p>PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>O tildrakizumabe foi incluído no PBS em fevereiro de 2019 para adultos com psoríase em placas moderada a grave com falha, intolerância ou contraindicação a terapias sistêmicas anteriores (fototerapia, metotrexato, ciclosporina, acitretina e apremilaste). Na avaliação inicial, em 2018, o PBAC recomendou o medicamento para pacientes com critérios específicos, incluindo uma pontuação do PASI superior a 15, e uma cláusula de direitos adquiridos (<i>grandfathering</i>) foi temporariamente adotada para facilitar a transição de alguns pacientes para o PBS.</p> <p>A resposta ao tratamento inicial é avaliada após um período mínimo de 12 semanas, com o objetivo de garantir que o paciente tenha alcançado uma melhora significativa, como uma redução de 75% no índice PASI em relação à linha de base. Caso a resposta seja adequada, o paciente pode continuar o tratamento em ciclos adicionais de até 24 semanas, desde que mantida a resposta terapêutica. O tratamento pode ser suspenso em casos de falha terapêutica (incapacidade de manter a resposta desejada ao longo do tempo) ou em situações de reações adversas graves. A troca não depende da gravidade da doença (como o PASI >15) nem das terapias anteriores, exceto se houver um intervalo de mais de cinco anos desde o</p>

		<p>último tratamento. Foram incluídas publicações provenientes de três ensaios clínicos comparando o tildrakizumabe ao placebo: reSURFACE 1, reSURFACE 2 e NCT01225731, além de evidências indiretas em relação aos demais imunobiológicos disponíveis. Ponderou-se que o tildrakizumabe não oferecia benefícios consideráveis em termos de eficácia ou segurança em relação aos biológicos já disponíveis. Apesar das limitações das evidências econômicas, o PBAC aceitou o tildrakizumabe como uma opção terapêutica viável no PBS, especialmente devido à necessidade de alternativas para pacientes com psoríase moderada a grave que não respondem a outros tratamentos. Em março de 2023, o PBAC revisou a listagem do tildrakizumabe no PBS e avaliou a inclusão de uma restrição de <i>grandfathering</i> para pacientes em ensaios clínicos novos e em andamento. O PBAC decidiu não recomendar a inclusão de uma nova restrição de <i>grandfathering</i>, considerando que os pacientes dos novos ensaios clínicos não atendiam ao conceito em questão (pacientes que iniciam terapia antes da implementação da listagem do PBS) e destacou que o critério de PASI >12, utilizado em tais estudos, era inferior ao requisito PASI >15 do PBS.</p> <p>[Disponível em: < https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/tildrakizumab-Ilumya-PSD-March-2023 >. Acesso em 07/01/2025]</p>
<p>SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	Não apresentado.	<p>A recomendação do tildrakizumabe pelo SMC foi publicada em agosto de 2019, com indicação para o tratamento de adultos com psoríase em placas</p>

		<p>moderada a grave que não responderam a terapias convencionais (ciclosporina, metotrexato e fototerapia) ou que apresentam intolerância ou contraindicações a esses tratamentos.</p> <p>Foram considerados os benefícios proporcionados pelo Patient Access Scheme (PAS), que melhora a relação custo-efetividade do tildrakizumabe, sendo a recomendação do SMC dependente da continuidade do PAS ou de um preço de tabela igual ou inferior. As evidências clínicas foram advindas dos ensaios reSURFACE, que demonstraram a superioridade do tildrakizumabe (100mg e 200mg) em relação ao placebo na melhoria dos sinais e sintomas da psoríase, quando comparado ao placebo (reSURFACE 1 e reSURFACE 2) e ao etanercepte (reSURFACE 2). Nos grupos de tratamento contínuo com tildrakizumabe, a proporção de pacientes que responderam com PASI 75 aumentou entre a 12ª e a 28ª semana. Adicionalmente, uma metanálise de rede disponibilizada pela empresa fabricante forneceu evidências de comparação indireta do tildrakizumabe (100mg e 200mg) com outros imunobiológicos. Na comparação de respostas (PASI 50/75/90/100), o tildrakizumabe apresentou, nas primeiras 12 a 16 semanas, uma eficácia superior aos regimes de etanercepte, semelhante ao de adalimumabe e ao ustekinumabe e inferior ao brodalumabe, guselcumabe, ixekizumabe e secukinumabe. Resultados similares foram verificados entre 24 e 28 semanas, porém com resultados semelhantes entre o tildrakizumabe 100 mg e ixekizumabe. As evidências sobre a segurança do tildrakizumabe indicaram um perfil</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>comparável a outros biológicos para o tratamento da psoríase. Foram ponderadas limitações na confiança das evidências devido a diferenças no desenho dos estudos, características da população e tempo de seguimento, sem comparações diretas com outros medicamentos de interesse. O esquema de dosagem a cada 12 semanas foi destacado como um benefício adicional, possibilitando uma frequência de injeções menor em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis. Do ponto de vista econômico, o SMC destacou o potencial custo-efetividade do tildrakizumabe em relação aos outros biológicos no contexto do PAS.</p> <p>[Disponível em: < https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tildrakizumab-ilumetri-full-smc2167/>. Acesso em 07/01/2025]</p>
<p>HAS, França https://www.has-sante.fr/</p>	<p>As recomendações da Sociedade Francesa de Dermatologia são acatadas pela HAS quanto a primeira linha de tratamento para as formas graves e extensas de psoríase ser o metotrexato (tratamento padrão), ciclosporina como alternativa ao metotrexato, e a acitretina (retinoides) para certas formas clínicas, em particular as formas difusas de psoríase, podendo ser, ou não, em combinação com fototerapia. Tratamentos sistêmicos biológicos [como o tildrakizumabe] são propostos após o insucesso dos tratamentos convencionais, ou seja,</p>	<p>A avaliação da Haute Autorité de Santé (HAS) para o tildrakizumabe (Ilumetri®) considerou sua indicação para o tratamento da psoríase em placas crônica moderada a grave em adultos elegíveis para terapia sistêmica. A recomendação focou em pacientes que não responderam adequadamente a outras opções terapêuticas convencionais, como metotrexato, ciclosporina, acitretina e fototerapia, ou que apresentem contraindicações ou intolerâncias a essas terapias.</p> <p>A análise clínica baseou-se em evidências dos ensaios reSURFACE 1 e reSURFACE 2, que demonstraram uma eficácia significativa do tildrakizumabe na melhora do PASI (Psoriasis Area and Severity Index) e do PGA (Physician's Global Assessment). Em comparação ao placebo e ao etanercepte, o</p>

	entram a partir da segunda linha de tratamento.	<p>tildrakizumabe mostrou-se mais eficaz em alcançar níveis de redução de sintomas (PASI 75 e PASI 90). Além disso, apresentou um perfil de segurança favorável, com eventos adversos semelhantes aos de outros biológicos usados para psoríase, incluindo reações leves no local de injeção e infecções.</p> <p>Na análise econômica, o HAS ponderou a eficácia comparável do tildrakizumabe a outros biológicos de referência, como ustekinumabe e adalimumabe. No entanto, destacaram-se limitações em comparações indiretas, especialmente devido às diferenças nas populações e metodologias dos estudos usados para análise de custo-efetividade. Embora o tildrakizumabe não tenha mostrado superioridade clínica em relação a outros biológicos, a inclusão foi justificada com base em seu perfil de segurança e eficácia aceitáveis, oferecendo uma alternativa adicional para pacientes refratários a outras terapias. O HAS concluiu que o tildrakizumabe representa um benefício terapêutico importante, justificando sua recomendação para inclusão como opção de tratamento no sistema público francês.</p> <p>[Disponível em: <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190412/fr/ilumetri-tildrakizumab>. Acesso em 07/01/2025]</p>
--	-------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades adicionais de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias para a correta utilização do tildrakizumabe e que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

8.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do TILDRAKIZUMABE para tratamento da PSORÍASE MODERADA A GRAVE é baseada em quatro revisões sistemáticas, um ECR e um estudo de coorte retrospectiva, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes avaliada como baixa a alta.

De modo geral, o tildrakizumabe possui eficácia e efetividade semelhantes aos demais imunobiológicos de interesse. Foram encontrados tanto resultados a favor do tildrakizumabe [comparado ao etanercepte, para o PASI 75, 90 e 100 – qualidade da evidência alta; comparado ao adalimumabe e certolizumabe pegol, para qualidade de vida – qualidade da evidência moderada) quanto a favor de comparadores [guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risanquizumabe e secuquinumabe, para PASI 90; infliximabe, para PASI 75; brodalumabe, ixequizumabe, risanquizumabe e secuquinumabe, para PGA 0/1; ixequizumabe e risanquizumabe, para qualidade de vida – qualidade da evidência moderada]]. Houve baixa ocorrência de eventos adversos graves, sem diferenças estatísticas identificadas. Menores riscos de eventos adversos gerais foram encontrados para o tildrakizumabe comparado etanercepte (qualidade da evidência alta), além do adalimumabe, brodalumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustekinumabe (qualidade da evidência moderada). Além da ausência de ensaios clínicos *head-to-head*, observa-se fragilidades nas evidências clínicas advindas de revisões sistemáticas de comparações indiretas, especialmente em função de preocupações devido ao perfil dos participantes dos ECRs (por ex: maior gravidade da doença, menor idade e sem maiores comorbidades), assim como da falta de comparações específicas para o tildrakizumabe 100 mg e com maior período de seguimento (não se restringindo ao período de indução).

O estudo de CUSTO-UTILIDADE cita um custo menor de tratamento entre R\$ 76.638,50 e R\$ 340.054,82 com o uso de tildrakizumabe em comparação com demais medicamentos biológicos disponíveis, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Ressalta-se, entretanto, que o tratamento pode apresentar também uma menor efetividade em relação a alguns de seus comparadores considerados.

O impacto orçamentário incremental com os cenários projetados pelo proponente considerando a disponibilização do tildrakizumabe foi de -R\$ 37.855.006,38 a -R\$ 44.398.143,22 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos. Após revisão e proposição de novo modelo de

impacto orçamentário, sugere-se que a estimativa de impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do tildrakizumabe varia de -R\$ 269.565.003,02 a - R\$ 407.634.882,61 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos.

9. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta no 18, de 14 de outubro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2021.
2. Organização Mundial de Saúde - OMS. Relatório Global sobre Psoríase - Psoríase Brasil. 2016.
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
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. Sociedade Brasileira de Dermatologia - SBD. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020. Algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2020. Disponível em <<https://www.anaisdedermatologia.org.br/en-consenso-brasileiropsoriase-2020-e-articulo-S2666275221002216>>.
6. Sociedade Brasileira de Dermatologia - SBD. Consenso Brasileiro de Psoríase 2024: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2024.
7. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31: 774–760. doi:10.1111/jdv.14114
8. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020 May 28;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
9. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
10. Papadimitropoulos E, Romiti R, Haro JM, Brnabic A, Gómez-Martín D, Firmino Goncalves L, Burge R. Burden of Disease for Psoriasis in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Value Health Reg Issues*. 2021 Dec;26:126-134. doi: 10.1016/j.vhri.2021.05.004.
11. Kimball AB, Guerin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y. Economic and humanistic burden of moderate-to-severe psoriasis: a review. *J Drugs Dermatol*. 2011 Jun;10(6):491-501.

12. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595. PMID: 19641206.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE. NICE Guidance: Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta575>>
14. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021. 2021.
15. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 536, de 06 de maio de 2022. 2022.
16. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 553, de 06 de dezembro de 2022. 2022.
17. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 611, de 30 de julho de 2024.
18. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2461–2468. doi:10.1111/jdv.16615.
19. Haute Autorité de Santé. TALTZ (ixékizumab) - Psoriasis en plaques de l'adulte. Disponível em: <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3363293/fr/taltz-ixekizumab-psoriasis-en-plaques-de-l-adulte>.
20. AbbVie Farmacêutica Ltda. Humira (adalimumabe)- Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/943701?nomeProduto=Humira>>.
21. UCB Biopharma S.A. Cimzia (certolizumabe pegol) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cimzia>>.
22. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Enbrel (etanercepte) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Enbrel>>.
23. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Remicade (infliximabe) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/814954?nomeProduto=Remicade>.

24. Eli Lilly do Brasil Ltda. Taltz (ixequizumabe) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112600196>>.
25. Novartis Biociências S.A. Cosentyx (secuquinumabe)- Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cosentyx>>.
26. Leo Pharma Ltda. Kyntheum (brodalumabe) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Kyntheum>>.
27. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Tremfya (guselcumabe) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tremfya>>.
28. AbbVie Farmacêutica Ltda. Skyrizi (risanquizumabe) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Skyrizi>>.
29. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Stelara (ustequinumabe) - Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Stelara>>.
30. Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. Ilumya (Tildrakizumabe)- Bula para o profissional da saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Ilumya>>.
31. Ghazawi FM, Mahmood F, Kircik L, Poulin Y, Bourcier M, Vender R, Wiseman MC, Lynde C, Litvinov IV. A Review of the Efficacy and Safety for Biologic Agents Targeting IL-23 in Treating Psoriasis With the Focus on Tildrakizumab. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 10;8:702776. doi: 10.3389/fmed.2021.702776.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
33. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet (london, england)*. 2017;360: 276-288. doi:10.1016/S0140-6736(17)31276-5.
34. Gebauer K, Spelman L, Yamauchi PS, Bagel J, Nishandar T, Crane M, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis of the scalp: A multicenter,

randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;61: 61–66. doi:10.1016/j.jaad.2024.03.025

35. Yu C, Geng S, Yang B, Deng Y, Li F, Kang X, et al. Tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis in Chinese patients: A 12-week randomized placebo-controlled phase III trial with long-term extension. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137: 1160–1168. doi:10.1067/CM6.0000000000002873

36. Augustin M, Sommer R, Daudén E, Laws P, De Jong E, Fabbrocini G, et al. Patient-Reported Well-Being In Value-Based Care Using Tildrakizumab In A Real-World Setting: Protocol Of A Multinational, Phase Iv, 1-Cohort Prospective Observational Study (The Positive Study). *Bmj Open*. 2023;13: E060536. Doi:10.1136/Bmjopen-2021-060536.

37. Augustin M, Sommer R, Reguiat Z. Quality of life and treatment satisfaction with tildrakizumab in moderate-to-severe psoriasis patients: 52-week interim data of the real-world positive study POSITIVE STUDY. IFPA Conference the 7th World Psoriasis s Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm, Sweden; 2024.

38. Bhatia N, Heim J, Schenkel B, Vasquez JG. Quality of life and patient-reported symptoms in a Phase 4, real-world study of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Week 28 interim analysis. *J Dermatolog Treat*. 2023;34: 2200872. doi:10.1080/06546634.2023.2200872

39. Costanzo A, Llamas-Velasco M, Fabbrocini G, Cuccia A, Rivera-Diaz R, Gaarn Du Jardin K, et al. Tildrakizumab improves high burden skin symptoms, impaired sleep and quality of life of moderate-to-severe plaque psoriasis patients in conditions close to clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37: 2004–2015. doi:10.1111/jdv.16226

40. Heim J, Vasquez JG, Schenkel B, Bhatia N. Real-World Effectiveness and Safety of Tildrakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Week 28 Interim Analysis of a Phase 4 Study. *J Drugs Dermatol*. 2023;22: 754–760. doi:10.36846/jdd.7471

41. Sommer R, Augustin M, Reguiat Z. Patient-reported well-being using tildrakizumab in a real- world setting: 52-week interim data of the phase iv positive study. IFPA Conference the 7th World Psoriasis s Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm, Sweden; 2024.

42. Blauvelt A, Sofen H, Papp K, Gooderham M, Tying S, Zhao Y, et al. Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: a pooled analysis

of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33: 2305–2312. doi:10.1111/jdv.15862

43. Thaci D, Piaserico S, Warren RB, Gupta AK, Cantrell W, Draelos Z, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol.* 2021;185: 323-334. doi:10.1111/bjd.16866

44. Drerup KA, Seemann C, Gerdes S, Mrowietz U. Effective and Safe Treatment of Psoriatic Disease with the Anti-IL-23p16 Biologic Tildrakizumab: Results of a Real-World Prospective Cohort Study in Nonselected Patients. *Dermatology.* 2022;238: 615–616. doi:10.1156/000516624

45. Tsianakas A, Schwichtenberg U, Pierchalla P, Hinz T, Diemert S, Korge B. Real-world effectiveness and safety of tildrakizumab in long-term treatment of plaque psoriasis: Results from the non-interventional, prospective, multicentre study TILLOT. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37: 85–62. doi:10.1111/jdv.18572

46. Masson Regnault M, Shourick J, Jendoubi F, Tauber M, Paul C. Time to Relapse After Discontinuing Systemic Treatment for Psoriasis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2022 Jul;23(4):433-447. doi: 10.1007/s40257-022-00679-y.

47. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, Naldi L, Kinberger M, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6.

48. Thomas SE, Barenbrug L, Hannink G, Seyger MMB, de Jong EMGJ, van den Reek JMPA. Drug Survival of IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 2024 May;84(5):565-578. doi: 10.1007/s40265-024-02028-1.

49 Hwang JK, Ricardo JW, Lipner SR. Efficacy and Safety of Nail Psoriasis Targeted Therapies: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2023 Sep;24(5):695-720. doi: 10.1007/s40257-023-00786-4.

50. Gargiulo L, Ibba L, Malagoli P, Balato A, Bardazzi F, Burlando M, Carrera CG, Damiani G, Dapavo P, Dini V, Gaiani FM, Girolomoni G, Guarneri C, Lasagni C, Loconsole F, Marzano AV, Megna M, Mercuri SR, Travaglini M, Costanzo A, Narcisi A. Drug survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 inhibitors for moderate-to-severe plaque psoriasis: a retrospective multicenter real-world experience on 5932

treatment courses - IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Front Immunol.* 2024 Jan 11;14:1341708. doi: 10.3389/fimmu.2023.1341708.

51. Mercadal-Orfila G, López Sánchez P, Pou Alonso A, Ibarra-Barrueta O, Monte-Boquet E, Borrás Blasco J, Padullés Zamora N, Sanmartín-Fenollera P, Capilla Montes C, Bernabéu Martínez MÁ, Herrera-Pérez S. TELEPROM Psoriasis: Enhancing patient-centered care and health-related quality of life (HRQoL) in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Front Med (Lausanne).* 2024 Dec 10;11:1465725. doi: 10.3389/fmed.2024.1465725.

52. Tsai TF, Tada Y, Kung C, Zhong Y, Cichewicz A, Borkowska K, Westley T, Kisa RM, Huang YH, Gao XH, Jo SJ, Armstrong AW. Indirect comparison of deucravacitinib and other systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis in Asian populations: A systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatol.* 2024 Nov 11. doi: 10.1111/1346-8138.17448.

53. Mansilla-Polo M, Sahuquillo-Torralba A, Pujol-Marco C, Bagues-Navarro G, Botella-Estrada R. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab demonstrate parallel effectiveness and safety in psoriasis treatment: a head-to-head comparative study in real clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2024 Nov-Dec;99(6):922-927. doi: 10.1016/j.abd.2024.04.004.

54. De Sarro C, Bosco F, Gagliardi A, Guarnieri L, Ruga S, Fabiano A, Costantino L, Leo A, Palleria C, Verduci C, Rania V, Ashour M, Gallelli L, Citraro R, Sarro G. Prescribing Pattern and Safety Profile of Biological Agents for Psoriasis in Real-World Practice: A Four-Year Calabrian Pharmacovigilance Analysis. *Pharmaceutics.* 2024 Oct 14;16(10):1329. doi: 10.3390/pharmaceutics16101329.

55. Ismail O, Jaber K, Jaber Y, Froukh U, Younis A, Albdour K, Momani Y, Almaani N. Short term efficacy of biological treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2024 Oct 18;316(10):699. doi: 10.1007/s00403-024-03398-y.

56. Tskhvarashvili G, Aher K, Sveide I, Katus U, Westerlund A, Hoti F, Wennerström C, Hassan F, Lee J, Hermanrud C, Johnsson I, Passey A, Nissinen R, Polesie S, Mätkönen T, Saarelainen L. Persistence of advanced systemic pharmacological treatment of moderate-to-severe psoriasis among bio-naïve patients-A retrospective register-based cohort study in Finland and Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Aug 2. doi: 10.1111/jdv.20198.

57. Ting S, Lowe P, Smith A, Fernández-Peñas P. Drug survival of biologics in psoriasis: An Australian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2024 Jun;65(4):350-357. doi: 10.1111/ajd.14254.
58. Fiorillo G, Ibba L, Gargiulo L, Narcisi A, Costanzo A, Valenti M. Effectiveness and Safety of Biological Therapies in Very Severe Plaque Psoriasis: A Real-Life Retrospective Study. *J Pers Med*. 2024 Feb 7;14(2):186. doi: 10.3390/jpm14020186.
59. Mastorino L, Dapavo P, Susca S, Cariti C, Siliquini N, Verrone A, Stroppiana E, Ortoncelli M, Quaglino P, Ribero S. Drug survival and clinical effectiveness of secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab for psoriasis treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024 Jan;22(1):34-42. doi: 10.1111/ddg.15251.
60. Tada Y, Soliman AM, Ishii K, Sakuma R, Puig L, Davis M, Nunag D, Pinter A, Imafuku S. Real-World Discontinuation and Switching Patterns for Interleukin-Inhibitor Treatments in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis in Japan. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Jan;14(1):99-114. doi: 10.1007/s13555-023-01064-1.
61. Krzysztofik M, Brzewski P, Cuber P, Kacprzyk A, Kulbat A, Richter K, Wojewoda T, Wysocki WM. Risk of Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Dec 21;17(1):14. doi: 10.3390/ph17010014.
62. Mastorino L, Burzi L, Frigatti G, Fazio A, Celoria V, Macagno N, Rosset F, Passerini SG, Roccuzzo G, Verrone A, Stroppiana E, Ortoncelli M, Dapavo P, Quaglino P, Ribero S. Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23 inhibitors on difficult-to-treat psoriasis areas (scalp, genital, and palmoplantar sites): a retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Jul-Dec;23(9):929-936. doi: 10.1080/14712598.2023.2236023.
63. Ruggiero A, Camela E, Potestio L, Fabbrocini G, Megna M. Drug safety evaluation of tildrakizumab for psoriasis: a review of the current knowledge. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Dec;21(12):1445-1451. doi: 10.1080/14740338.2022.2160447.
64. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Aug 16;15:1649-1658. doi: 10.2147/CCID.S364640.

65. Torres T, Puig L, Vender R, Yeung J, Carrascosa JM, Piaserico S, Gisondi P, Lynde C, Ferreira P, Bastos PM, Dauden E, Leite L, Valerio J, Del Alcázar-Viladomiu E, Rull EV, Llamas-Velasco M, Pirro F, Messina F, Bruni M, Licata G, Ricceri F, Nidegger A, Hugo J, Mufti A, Daponte AI, Teixeira L, Balato A, Romanelli M, Prignano F, Gkalpakiotis S, Conrad C, Lazaridou E, Rompoti N, Papoutsaki M, Nogueira M, Chiricozzi A. Drug Survival of Interleukin (IL) 17 and IL 23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Nov;23(6):891-904. doi: 10.1007/s40257-022-00722-y.
66. Graier T, Weger W, Jonak C, Sator P, Zikeli C, Prillinger K, Sassmann C, Gruber B, Saxinger W, Ratzinger G, Painsi C, Mlynek A, Häring N, Sadoghi B, Trattner H, Müllegger R, Quehenberger F, Salmhofer W, Wolf P. Real-world effectiveness of anti-interleukin-23 antibodies in chronic plaque-type psoriasis of patients from the Austrian Psoriasis Registry (PsoRA). *Sci Rep*. 2022 Sep 5;12(1):15078. doi: 10.1038/s41598-022-18790-9. Erratum in: *Sci Rep*. 2024 Mar 26;14(1):7144. doi: 10.1038/s41598-024-57807-3.
67. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 23;5(5):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub5.
68. Narcisi A, Valenti M, Cortese A, Toso F, Pavia G, Gargiulo L, Borroni R, Costanzo A. Anti-IL17 and anti-IL23 biologic drugs for scalp psoriasis: A single-center retrospective comparative study. *Dermatol Ther*. 2022 Feb;35(2):e15228. doi: 10.1111/dth.15228.
69. Naik PP. Adverse Effects of Anti-Interleukin-23 Agents Employed in Patients with Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatology*. 2022;238(5):886-896. doi: 10.1159/000524199.
70. Armstrong A, Fahrbach K, Leonardi C, Augustin M, Neupane B, Kazmierska P, Betts M, Freitag A, Kiri S, Taieb V, Slim M, Gomez NN, Warren RB. Efficacy of Bimekizumab and Other Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Aug;12(8):1777-1792. doi: 10.1007/s13555-022-00760-8.
71. Fahrbach K, Sarri G, Phillippo DM, Neupane B, Martel SE, Kiri S, Reich K. 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)*. 2021 Dec;11(6):1965-1998. doi: 10.1007/s13555-021-00602-z.

72. Shear NH, Betts KA, Soliman AM, Joshi A, Wang Y, Zhao J, Gisondi P, Sinval R, Armstrong AW. 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*. 2021 Sep;85(3):572-581. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.057.
73. Torres T, Puig L, Vender R, Lynde C, Piaserico S, Carrascosa JM, Gisondi P, Daudén E, Conrad C, Mendes-Bastos P, Ferreira P, Leite L, Lu JD, Valerio J, Bruni M, Messina F, Nidegger A, Llamas-Velasco M, Del Alcazar E, Mufti A, White K, Caldarola G, Teixeira L, Romanelli P, Desai K, Gkalpakiotis S, Romanelli M, Yeung J, Nogueira M, Chiricozzi A. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):567-579. doi: 10.1007/s40257-021-00598-4.
74. He H, Wu W, Zhang Y, Zhang M, Sun N, Zhao L, Wang X. Model-Based Meta-Analysis in Psoriasis: A Quantitative Comparison of Biologics and Small Targeted Molecules. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 1;12:586827. doi: 10.3389/fphar.2021.586827.
75. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, Augustin M. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):885-905. doi: 10.1007/s13555-021-00511-1.
76. Crisafulli S, Bertino L, Fontana A, Calapai F, Ingrassiotta Y, Berretta M, Trifirò G, Guarneri C. Incidence of Skin Cancer in Patients With Chronic Inflammatory Cutaneous Diseases on Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Oncol*. 2021 Jun 3;11:687432. doi: 10.3389/fonc.2021.687432.
77. 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. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Jan;19(1):47-56. doi: 10.1111/ddg.14308.
78. Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, Manounah L, Burden AD, Coates LC, de Brito M, McGuire A, Murphy R, Owen CM, Parslew R, Woolf RT, Yiu ZZN, Uthman OA, Mohd Mustapa MF, Smith CH. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):638-649. doi: 10.1111/bjd.19325.

79. Du Jardin KG, Hurtado Lopez P, Lange M, McCool R, Maeso Naval S, Quickert S. A Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparison: Tildrakizumab versus Guselkumab. *J Health Econ Outcomes Res.* 2020 Jul 24;7(2):123-129. doi: 10.36469/jheor.2020.13671.
80. Shi J, Xu J, Chen Y. A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13802. doi: 10.1111/dth.13802.
81. Li W, Ghamrawi R, Haidari W, Feldman SR. Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2020 Apr;54(4):380-387. doi: 10.1177/1060028019885836.
82. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, Garrelts A, Egeberg A. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020 Feb;10(1):73-86. doi: 10.1007/s13555-019-00337-y.
83. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, Mazaud C, Phan C, Hughes C, Riddle D, Naldi L, Garcia-Doval I, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 9;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.
84. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS, Alignah F, Thyssen JP, Burge R, Mallbris L. Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jan;34(1):39-46. doi: 10.1111/jdv.15920. Epub 2019 Oct 10. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):2156. doi: 10.1111/jdv.16827.
85. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Sep;33(9):1676-1684. doi: 10.1111/jdv.15653.
86. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeeen N, Wright E, Sohr A, Borg E, Warren RB. 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. *PLoS One.* 2019 Aug 14;14(8):e0220868. doi: 10.1371/journal.pone.0220868.
87. Kolli SS, Gabros SD, Pona A, Cline A, Feldman SR. Tildrakizumab: A Review of Phase II and III Clinical Trials. *Ann Pharmacother.* 2019 Apr;53(4):413-418. doi: 10.1177/1060028018809522.

88. Cameron C, Druchok C, Hutton B, et al. Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4(2):81-92. doi:10.1177/2475530318818816.
89. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12(12):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
90. Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg*. 2014 May-Jun;18(3):156-69. doi: 10.2310/7750.2013.13125.
91. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
92. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe. Relatório de Recomendação no 535 [Internet]. Brasília; 2020 Feb. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_ixequizumabe_psorise_sec_535_27_2020_final.pdf
93. Dzik M, Nadzieja-Kozioł A, Owczarek W. PBI31 COST-EFFECTIVENESS COMPARISON OF RISANKIZUMAB AND USTEKINUMAB FOR THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS. *Value in Health*. 2019;22:S423.
94. Suzuki C, Lopes N, Tozato C, Gilloteau I, Graham C. Cost Per Responder of Secukinumab Compared to Other Biologics in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis in Brazil. *Value in Health*. 2018;21:S240.
95. Al Hamdan H, Al Howimel M, Al Jufan K, Al Mudaiheem H, AlAlwan A, Alshehri N, et al. Cost Per-Responder Analysis of Secukinumab Compared To Other Biologics For The Treatment of Psoriatic Arthritis In Saudi Arabia. *Value in Health*. 2018;21:S82.

96. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2011.
97. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
98. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013;123:1341–7.
99. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2119–26.
100. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report: Plaque Psoriasis Condition Update. 2018. p. 308.
101. Soares PC De, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2017;33.
102. 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;36:2849–65.
103. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
104. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56.
105. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63:278–85.
106. Romiti R, Fabrício LHZ, Souza C da S, Galvão LO, de Castro CCS, Terena AC, et al. Assessment of psoriasis severity in Brazilian patients with chronic plaque psoriasis attending outpatient clinics: a multicenter, population-based cross-sectional study (APPISOT). *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29:775–85.

107. Sutaria N, Au S-C. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2021;32:617–20.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				4-5
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		4-5
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				5
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				5
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				5
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				5
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				4

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				7-8
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.		X			7-8
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				7-8
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				10
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.			X		10
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.				X	

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				8
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.			X		4
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.		X			-
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				5-6
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.			X		5-7

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				13
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		14
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.		X			-
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		15
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				15

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				22
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
2	Parcial	O proponente não explicita que sua população é restrita à idade adulta, contudo, limita essa estimativa em suas análises

9	Não	Apesar de pautados em revisões sistemáticas, os dados de percentual de indivíduos com alcance dos critérios PASI foi combinado de forma bruta (nãive), sem uso de meta-análise e nem comparação indireta.
16	Não	Não foram esclarecidos os pressupostos do modelo na análise proposta
20	Não	Não são apresentados os parâmetros, valores e distribuições adotadas nas análises de sensibilidade
21	Não	Não são apresentadas análises de sensibilidade determinísticas
22	Parcial	Não são apresentadas as limitações e pressupostos das técnicas de análise econômica adotadas

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				4
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		6-7
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				6
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			X		6
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				6
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				6

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.			X		8-9
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				7-8
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.			X		7-8
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.			X		8-9
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	X				6-7

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				6
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.			X		6
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.				X	
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				X	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				10-11
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				10-11
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				10-11
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).		X			9
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		12-13
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				12-13

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				14
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
2	Parcial	O proponente não explicita que sua população-alvo é restrita à idade adulta, contudo, limita essa estimativa em suas análises
4	Parcial	O proponente não incluiu o brodalumabe como um de seus comparadores
7	Parcial	O proponente não incluiu a participação do brodalumabe como um de seus comparadores
9	Parcial	Considerou-se baixa a verossimilhança da divisão igualitária de mercado

10	Parcial	O proponente não incluiu o brodalumabe como um de seus comparadores
14	Parcial	O proponente não incluiu o brodalumabe como um de seus comparadores
21	Não	Não são apresentados os parâmetros, valores e distribuições adotadas nas análises de sensibilidade
22	Parcial	Não são apresentadas as limitações e pressupostos das técnicas de análise econômica adotadas (ex: ausência de estimativas de <i>market-share</i> privado)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)