

**Certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe**

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde  
Preparado para o Ministério da Saúde – CONITEC

Outubro de 2020

# SUMÁRIO

<b>1. DESCRIÇÃO CLÍNICA</b>	<b>8</b>
1.1 <i>História natural</i>	8
1.2 <i>Epidemiologia e fatores de risco</i>	9
1.3 <i>Tratamento</i>	10
1.4 <i>Impacto da doença</i>	11
1.5 <i>Certolizumabe pegol</i>	12
1.5.1. CZP para mulheres em idade fértil	14
<b>2. DOMÍNIO CLÍNICO</b>	<b>18</b>
2.1. <i>Pergunta</i>	18
2.2. <i>Critérios de elegibilidade</i>	19
2.3. <i>Busca de evidências</i>	19
2.4. <i>Extração de dados e avaliação das evidências</i>	19
2.5. <i>Resultado da revisão sistemática de revisões sistemáticas</i>	20
2.5.1. Avaliação da qualidade evidência	21
2.5.2. Síntese das evidências científicas	23
2.6. <i>Conclusão</i>	0
<b>3. DOMÍNIO ECONÔMICO</b>	<b>1</b>
3.1 <i>Análise de custo-efetividade</i>	1
3.1.1 População	2
3.1.2 Intervenção e comparadores	2
3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade	2
3.1.4 Modelo escolhido	3
3.1.5 Efeitos	4
3.1.6 Perspectiva	4
3.1.7 Custos	4
3.1.8 Utilidade	6
3.1.9 Análise de sensibilidade probabilística multivariada	6
3.1.10 Resultados	6
3.2 <i>Análise de custo por respondedor</i>	8
3.3 <i>Análise de impacto orçamentário</i>	8
3.3.1 População	9
3.3.2 Dinâmica de mercado	9
3.3.3 Horizonte temporal	10
3.3.4 Perspectiva	10
3.3.5 Custos	10
3.3.6 Descontinuação	10
3.3.7 Suposições	10
3.3.8 Resultados	10
<b>RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE</b>	<b>13</b>

<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>15</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>22</b>
<i>APÊNDICE I – Estratégias de buscas</i>	22
<i>Apêndice II – Busca de recomendações de agências de ATS</i>	23
<i>APÊNDICE III – Processo de seleção de estudos</i>	24
<i>PÊNDICE IV – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra</i>	25

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatologia da psoríase <sup>6</sup> .....	9
Figura 2. Estrutura de moléculas anti-TNF .....	12
Figura 3. Resultado do estudo CRIB <sup>38</sup> .....	15
Figura 4. Resultado do estudo CRADLE <sup>39</sup> .....	16
Figura 5. Taxa de respondedores de PASI 75 (A) e PASI 90 (B) .....	24
Figura 6. Taxa de resposta PASI 75 no período de acompanhamento a partir da semana 16. .	25
Figura 7. Eficácia versus aceitabilidade dos tratamentos. ....	31
Figura 8. Modelo es estados transicionais.....	3
Figura 9. Análise probabilística .....	7
Figura 10. Esquema da análise de impacto orçamentário. ....	8
Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base. ....	11

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Acrônimo PICOS proposto para a revisão sistemática. ....	18
Tabela 2. Características principais dos artigos incluídos.....	20
Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS). ....	22
Tabela 4. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).....	22
Tabela 5. Avaliação crítica dos ensaios clínicos não randomizados (Joanna Briggs Institute). ..	22
Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE). ....	23
Tabela 7. Estudos incluídos na revisão sistemática .....	0
Tabela 8. Resposta PASI ao tratamento .....	4
Tabela 9. Taxa de descontinuação por semana.....	4
Tabela 10. Custo de monitoramento.....	5
Tabela 11. Custos adicionais da psoríase. ....	6
Tabela 12. Utilidades .....	6
Tabela 13. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade.....	7
Tabela 14. Custo por respondedor em um ano para o desfecho PASI 75.....	8
Tabela 15. População elegível ao tratamento .....	9
Tabela 16. Market share utilizado no caso base .....	9
Tabela 17. Taxa de descontinuação.....	10
Tabela 18. Impacto orçamentário do caso-base (R\$). ....	11
Tabela 19. População elegível ao tratamento – análise de cenários 1.....	11
Tabela 20. Impacto orçamentário da análise de cenários 1 (R\$). ....	12
Tabela 21. População elegível ao tratamento – análise de cenários 2.....	12
Tabela 22. Impacto orçamentário da análise de cenários 2 (R\$). ....	12

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
BSA	Área da superficial corpórea acometida
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
CZP	Certolizumabe pegol
DALY	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DLQI	Qualidade de Vida em Dermatologia
FAB	Fragmento de ligação do antígeno
Fc	Fragmento cristalizável
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MCS	Melhor cuidado de suporte
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PASI	Índice da Gravidade da Psoríase por Área
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento
PEG	Polietilenoglicol
PGA	Physician Global Assessment
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
Q2W	A cada 2 semanas
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
RWE	Real world evidence
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SC	Sistema complemento
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicine Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa

# RESUMO EXECUTIVO

<b>Título</b>
Certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe
<b>Especialidade</b>
Dermatologia
<b>Descrição da tecnologia</b>
O certolizumabe pegol (CZP) é um fragmento FAB (fragmento de ligação do antígeno) humanizado do anticorpo IgG, com especificidade para o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) humano, peguilado e sem o fragmento Fc.
<b>Mecanismo de ação</b>
Inibidor de fator de necrose tumoral alfa, que apresenta papel de destaque na patofisiologia da psoríase em placas.
<b>Justificativa</b>
Visto que a psoríase em placas é uma doença crônica altamente incapacitante para a qual não há cura que se apresenta sem um quadro clínico único e típico, existe a necessidade de alternativas no tratamento que apresentem elevada eficácia e segurança, que mantenham o equilíbrio econômico-financeiro e que agreguem benefícios aos pacientes, quando comparada às tecnologias já disponíveis
<b>População-alvo</b>
Adultos com psoríase em placas moderada a grave que obtiveram resposta insatisfatórias ao tratamento com medicamentos sintéticos e que tiveram falha ao tratamento com adalimumabe, necessitando de tratamento com a segunda etapa de biológicos.
<b>Descrição da evidência científica clínica</b>
Estudos de metanálise em rede evidenciam que CZP é tão eficaz quanto ustekinumabe e secuquinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ou são intolerantes ao adalimumabe. No entanto, CZP possui melhor perfil de segurança quando comparado a essas tecnologias. Além disso, CZP é o único inibidor de TNF $\alpha$ a realizar estudos de farmacocinética demonstrando nula ou mínima transferência da molécula via placenta ou lactação, sugerindo segurança tanto para mulheres gestantes, quanto para o bebê na fase uterina (último trimestre de gestação) ou após o parto durante a lactação. Os benefícios observados com o tratamento com CZP foram mantidos em 48 semanas durante a fase do estudo pivotal. Dados apresentados no Congresso EADV 2019 mostram a manutenção de benefícios em três anos de seguimento.
<b>Qualidade da evidência</b>
PASI 75 – Alta Segurança – Alta Qualidade de vida – Alta
<b>Análise de custo-efetividade</b>
O caso base mostra que <b>CZP 200 mg Q2W</b> apresenta menor custo e mesma efetividade em relação ao ustekinumabe e secuquinumabe quando o desfecho avaliado é anos de vida ganhos. Quando o desfecho é anos de vida ajustados pela qualidade, observa-se que CZP apresenta menor efetividade, com diferença de apenas 0,09 (em relação ao secuquinumabe) e 0,03 (em relação ao ustekinumabe), em um horizonte de tempo <i>lifetime</i> .  A análise de sensibilidade mostra grande sobreposição de efetividade (medida em QALY) entre os tratamentos, o que corrobora com os dados da literatura de que a eficácia, medida principalmente por PASI 75 e 90, é semelhante entre CZP e os demais comparadores. No entanto, CZP possui nuvem de dispersão que indica menor custo total de tratamento.
<b>Análise de impacto orçamentário</b>
O caso base da análise de impacto orçamentário mostra que a incorporação de CZP 200 mg tem potencial de apresentar economia financeira ao Sistema Único de Saúde da ordem de até R\$ 148 milhões. Partindo apenas da estimativa do número de pacientes que apresentam menos de 90kg, a economia tem o potencial de atingir o valor de R\$ 89 milhões.

A razão para essa economia reside no fato de que CZP 200 mg apresenta menor custo de tratamento em comparação ao ustequinumabe e secuquinumabe.

### **Recomendação**

Recomenda-se a incorporação de certolizumabe pegol na posologia de 200 mg para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ao tratamento com adalimumabe, que apresentem menos de 90kg. Essa recomendação está embasada nos seguintes aspectos:

- estudos de elevada qualidade de evidência mostrando:
  - eficácia semelhante entre os tratamentos já disponibilizados;
  - perfil de segurança superior comparado aos tratamentos disponíveis;
  - único biológico na indicação aqui discutida, com evidências mostrando nula ou mínima transferência da molécula via placenta ou lactação;
- potencial gerador de economia financeira ao SUS.



# 1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

A psoríase é uma doença crônica, não transmissível, dolorosa, desfigurante e incapacitante para a qual não há cura, que se apresenta sem um quadro clínico único e típico. Existe um alto impacto clínico, psicológico e econômico associado a pacientes com psoríase. Sabendo do papel central do TNF $\alpha$  na patofisiologia da psoríase, o certolizumabe pegol surge como o único inibidor de TNF $\alpha$  com dose de indução, peguilado, monovalete (apenas um fragmento FAB) e que não apresenta a porção FC do anticorpo, apresentando diversas vantagens clínicas sobre outras moléculas usadas para o tratamento da psoríase.

## 1.1 História natural

Psoríase é uma doença crônica, autoimune e inflamatória que acomete principalmente a pele e que conta com um forte componente genético<sup>1,2</sup>.

Existem diversos fenótipos da psoríase<sup>1</sup>, como por exemplo:

- Psoríase em placas (vulgar)
- Psoríase gutata
- Psoríase inversa
- Psoríase pustular
- Psoríase palmoplantar
- Psoríase eritrodérmica

A forma mais comum é a psoríase em placas, responsável por cerca de 90% dos casos. Essa forma se caracteriza pela formação de lesões avermelhadas especialmente cotovelos, joelhos, escalpo, pés e mãos, na maior parte simétricas e recobertas por descamações brancas ou prateadas. As lesões causam prurido, ardência e dor<sup>3</sup>.

A psoríase é uma doença sistêmica, em que há a produção aumentada de citocinas pró inflamatórias e a ativação crônica do sistema imune inato e adaptativo<sup>1</sup>. A doença é caracterizada por inflamação que resulta na proliferação descontrolada de queratinócitos e sua diferenciação disfuncional. As placas psoriásicas são caracterizadas pelo desenvolvimento de acantose, que se sobrepõe a infiltrados compostos por células dendríticas, células T, macrófagos e neutrófilos<sup>4,5</sup>.

A patogênese da psoríase pode ser dividida em duas fases (Figura 1.. A fase de iniciação ocorre em decorrência a fatores como trauma e na qual as células dendríticas, células apresentadoras de antígenos, têm papel de destaque. Nessa fase ocorre a produção excessiva de IL-23 estimulada pelas células dendríticas<sup>4-6</sup>.

A segunda é a fase de manutenção (fase de inflamação crônica), que se inicia por meio da ativação de diferentes linhagens de células T. Nessa fase, ocorre o acúmulo das células Th17

e superprodução de IL-17A e IL-22, resultando na ativação e proliferação de queratinócitos, produção de citocinas pro-inflamatórias e acúmulo de neutrófilos<sup>4-6</sup>.

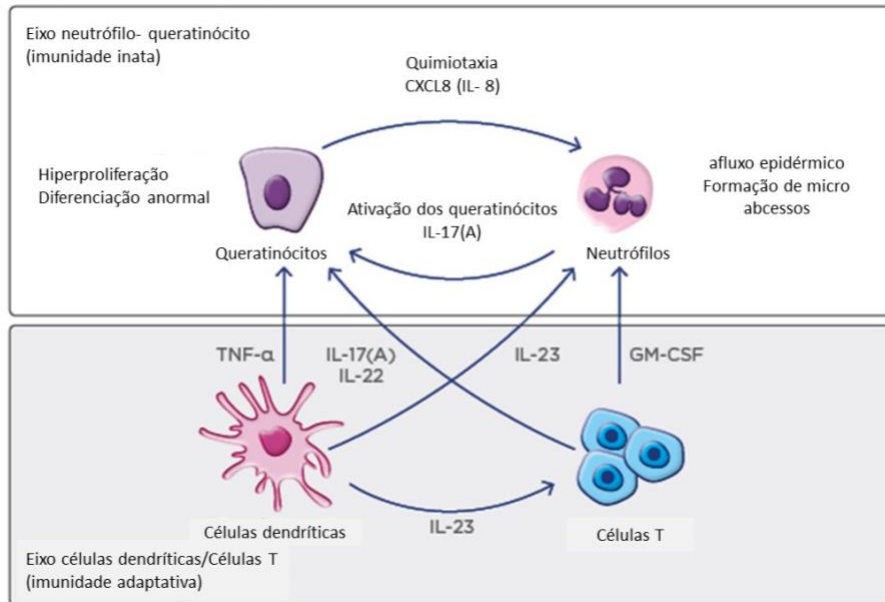


Figura 1. Fisiopatologia da psoríase<sup>6</sup>.  
GM-CSF - fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

Pacientes com psoríase apresentam concentrações elevadas do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), citocina pró inflamatória secretada tanto pelas células T como pelas células apresentadoras de antígenos. O efeito pró inflamatório se dá por diversas vias, por exemplo ao estimular queratinócitos a produzir mais mediadores inflamatórios. A eficácia de inibidores de TNF $\alpha$  na psoríase ocorre pela inibição das células Th17 T. Com base no conhecimento sobre a patogênese da psoríase, sabe-se que drogas que apresentam como alvo TNF $\alpha$ , IL-23 e IL-17 são efetivos no manejo da psoríase em placas<sup>7</sup>.

## 1.2 Epidemiologia e fatores de risco

Estima-se que a prevalência global da psoríase seja de 2-3%<sup>1,2,8</sup>. Existem diferenças geográficas na ocorrência de psoríase, sendo que sua incidência é maior em regiões de clima frio, bem como diferenças na incidência de acordo com a raça, que poderiam ser explicadas por fatores ambientais e genéticos<sup>9,10</sup>.

Em adultos a prevalência mundial teve variação de 0,91% nos Estados Unidos a 8,5% na Noruega, enquanto a incidência varia de 78,9 a cada 100.000 pessoas-ano nos Estados Unidos e 230 a cada 100.000 pessoas-ano na Itália. Em algumas populações, como japoneses e indígenas da América do Sul, a prevalência de psoríase é mais baixa<sup>10,11</sup>.

Existem poucos dados sobre o número de casos de psoríase no Brasil. Dados do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia apontam para uma prevalência de 1.349

casos em um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas, resultando em uma prevalência de 2,5%<sup>8</sup>. Por outro lado, um estudo realizado por consulta telefônica mostrou uma prevalência de 1,31%<sup>8</sup>.

Embora a doença possa se manifestar em qualquer idade, seu início se dá normalmente entre as idades de 20 a 30 e entre 50 e 60 anos, sendo semelhante entre os sexos<sup>11</sup>.

A psoríase pode ser classificada de acordo com a área corporal acometida pela doença, sendo classificada como leve quando a área da superficial corpórea acometida (BSA) é  $\leq 10\%$ , o Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) é  $\leq 10$ , e/ou o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) é  $\leq 10$ . A Psoríase é classificada como moderada a grave quando BSA  $>10\%$ , PASI  $>10$ , e/ou DLQI  $>10$ <sup>12</sup>. Estudo conduzido nos EUA mostrou que a proporção de pacientes foi de 83,27% com psoríase leve, 11,43% com psoríase moderada e 5,30% com psoríase grave<sup>13</sup>.

O componente genético está altamente associado com o desenvolvimento da psoríase, sendo um componente complexo e que envolve diversos genes diferentes. Estudos que abordam esse tema mostram que cerca de 24% dos pacientes com psoríase apresentam histórico familiar e existe um risco aumentado de desenvolvimento de psoríase quando existem membros da família afetados<sup>14</sup>. O desencadeamento da doença pode acontecer em resposta a fatores como frio, infecções como de Streptococcus e HIV, fármacos como lítio e anti-TNF, e fatores de estilo de vida, como obesidade e tabagismo<sup>15</sup>.

### 1.3 Tratamento

O objetivo dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos é diminuir a extensão e gravidade da doença, de maneira que diminuía seu impacto sobre a qualidade de vida do paciente<sup>16</sup>.

Existem três classes de terapias: a terapia tópica, fototerapia e terapia sistêmica, sendo que a escolha do tratamento é feita de acordo com a gravidade da doença apresentada pelo paciente. Psoríase leve normalmente é tratada com terapia tópica, com progressão para a fototerapia em caso de resposta insuficiente. Já a psoríase moderada a grave é tratada com terapia sistêmica. Pode haver, no entanto, a combinação de terapias para otimização dos resultados<sup>17</sup>.

Os tratamentos sistêmicos são divididos entre os medicamentos sintéticos e biológicos. Os tratamentos sintéticos são: metotrexato (análogo do ácido fólico que exerce seu papel no tratamento da psoríase por meio do seu afeito antiproliferativo), ciclosporina (imunossupressivo) e acitretina (classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A)<sup>18</sup>.

Existem quatro medicamentos biológicos disponíveis para pacientes que são tratados pelo Sistema Único Brasileiro: dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e dois medicamentos anti-interleucinas (ustequinumabe e secuquinumabe). O Protocolo Clínico e

Diretriz de Tratamento (PCDT) de psoríase de 2019 recomenda, com base no Relatório da CONITEC de 2018, o uso do adalimumabe como primeira etapa de segunda linha após falha terapêutica ou contraindicação ao uso da terapia padrão, e o secuquinumabe ou ustequinumabe na segunda etapa após falha ou contraindicação ao adalimumabe. Já etanercepte é indicado somente para pacientes pediátricos<sup>18,19</sup>.

## 1.4 Impacto da doença

A psoríase pode se manifestar de muitas formas diferentes, apresentar evolução imprevisível de sintomas, além de que muitos fatores externos podem ser gatilhos para o início da manifestação da doença<sup>17</sup>.

Como uma doença que se manifesta em sua maioria na pele, a psoríase tem grande efeito sobre a autoimagem, autoestima e senso de bem-estar do paciente. O impacto da psoríase está relacionada principalmente à gravidade da doença e à localização das lesões, interferindo no bem-estar social, mental e físico do paciente<sup>20</sup>. Além disso, pacientes portadores de psoríase apresentam maior risco de comorbidades como artrite psoriática, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, doença inflamatória intestinal e depressão<sup>21,22</sup>. **Nesse sentido, de 10 a 30% dos pacientes com psoríase acabam por desenvolver artrite psoriática<sup>23</sup>.**

O Estudo de Carga Global da Doença mostrou que o DALY (Anos de vida ajustados pela incapacidade) médio global em relação à psoríase para 2010 foi estimado em 1.050.660, ou seja, estima-se que tenham sido perdidos 1.050.660 anos de vida saudáveis em decorrência da psoríase em 2010. Os anos de vida saudáveis foram perdidos tanto por mortalidade precoce, como pela ocorrência de incapacidades<sup>24</sup>.

Um estudo mostra que o impacto da psoríase sobre a qualidade de vida é semelhante ao impacto causado pelo câncer, infarto do miocárdio e depressão<sup>25</sup>.

Os impactos na qualidade de vida do paciente com psoríase podem ter impacto também sobre sua produtividade<sup>26-28</sup>. Estudos mostram que esses pacientes perdem em média de 2,3 a 26 dias de trabalho por ano por conta da doença<sup>26,27</sup>. Estudos no Reino Unido verificaram que há uma maior taxa de desemprego entre pacientes com psoríase grave<sup>27,28</sup>.

Observa-se que há uma diminuição na perda de produtividade, em especial com relação ao presenteísmo, com a melhora dos sintomas na pele (melhora no PASI). Pacientes que não apresentam controle da doença, perdem em média 8 horas de produtividade por semana, enquanto aqueles que a apresentaram alteração de PASI  $\geq 90$  tinham perda média de 2 horas de produtividade por semana<sup>29</sup>.

Com relação aos custos médicos diretos, uma revisão sistemática estimou que o custo de tratamento da psoríase nos Estados Unidos varia de \$51,7 bilhões a \$63,2 bilhões por ano e o custo médico do tratamento de suas comorbidades foi estimado em \$36,4 bilhões por ano em 2013<sup>30</sup>.

Ainda nos Estados Unidos, um grupo de pacientes com psoríase foi comparado com pacientes sem a doença. Verificou-se que houve maior utilização de recursos em saúde no grupo de pacientes com psoríase, como consultas médicas que tiveram taxa de incidência em relação ao grupo controle de 1,52; 2,03 e 2,66, dependendo do número de comorbidades (0, 1–2 e  $\geq 3$ ), e idas à emergência hospitalar (1,12; 1,59 e 2,45). A diferenças nos custos anuais em relação ao grupo controle foram de \$1.590, \$5.870 e \$18.427 de acordo com o número de comorbidades<sup>31</sup>.

## 1.5 Certolizumabe pegol

O certolizumabe pegol (CZP) é composto de um fragmento Fab' humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF unido quimicamente com 2 moléculas de polietilenoglicol - PEG. O termo peguilação descreve a modificação de moléculas biológicas através de conjugação covalente com polietilenoglicol (PEG), um polímero não-tóxico e não-imunogênico, sendo utilizado como uma estratégia para superar desvantagens associadas com alguns produtos biofarmacêuticos. Peguilação altera as propriedades físicas e químicas da molécula, tais como a sua estrutura, ligação eletrostática e a hidrofiliabilidade, resultando em uma melhora no comportamento farmacocinético do medicamento. Outra característica da droga é o acúmulo preferencial no tecido inflamado em relação ao tecido não inflamado, um comportamento provavelmente relacionado com a permeabilidade aumentada (e afinidade hídrica no tecido edemaciado) que não foi observada com o fragmento não-peguilado e outros anti-TNFs de cadeia molecular íntegra<sup>32</sup>.

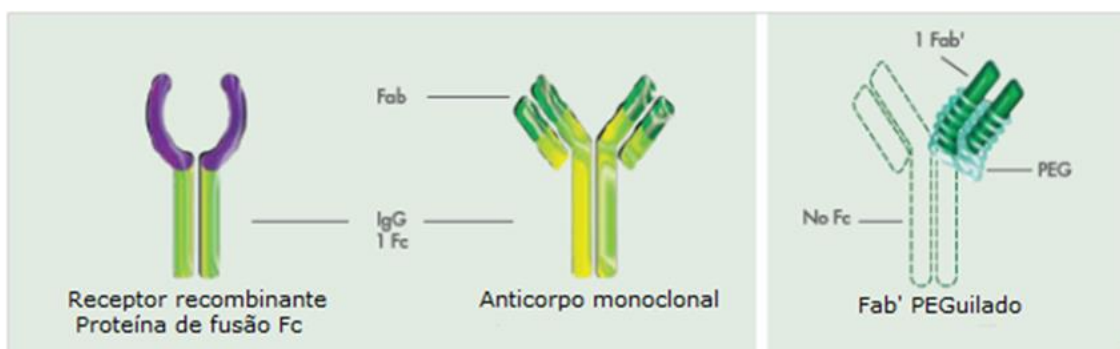


Figura 2. Estrutura de moléculas anti-TNF

A peguilação melhora a solubilidade do fármaco, diminuindo a imunogenicidade. A peguilação também aumenta a estabilidade do fármaco e o tempo de retenção do medicamento no sangue e reduz a proteólise e excreção renal, aumentando a meia vida do fármaco, permitindo assim, uma flexibilidade posológica<sup>32</sup>. As moléculas de PEG são inseridas nos resíduos de cisteína no fragmento FAB e formam uma cobertura de proteção<sup>33</sup>.

A adição de PEG a um agente terapêutico tem várias consequências. Em primeiro lugar, a peguilação aumenta o tamanho e o peso molecular em um fármaco através da hidrofiliabilidade (solvatação)<sup>33</sup>. Esta solvatação pode retardar a filtração da molécula pelos rins, o que provocaria um aumento do tempo que a molécula se mantém na circulação. A peguilação do certolizumabe aumenta a sua meia-vida de eliminação no corpo em até 14 dias e, com isso, reduz a frequência de administração do medicamento<sup>34</sup>.

Em segundo lugar, a adição de moléculas de PEG facilita a criação de um escudo hídrico, ocultando possíveis sítios de formação de imunogenicidade, que potencialmente estão relacionados com o aumento do *clearance* do fármaco através das ações de proteases, tais como tripsina e quimotripsina<sup>35</sup>. Como consequência, o processo de peguilação/hidrofiliabilidade faz com que a meia vida de certolizumabe pegol aumente para 14 dias<sup>33,34</sup>.

O CZP é uma molécula monovalente e assim não consegue fazer ligações cruzadas com 2 moléculas diferentes de TNF. Consequentemente, não forma imunocomplexos com trímeros do TNF, isto é, grandes imunocomplexos; isto tem o potencial de diminuir a sua imunogenicidade, e consequentemente menor formação de anticorpo anti-droga<sup>33</sup>.

O CZP, por ser apenas um fragmento Fab', não possui a região Fc (fragmento cristalizável). Devido a essa diferença na estrutura da molécula, pode-se esperar um comportamento diferente em algumas situações descritas nos próximos parágrafos.

Os anticorpos maternos são transportados no último trimestre de gestação através do cordão umbilical pelo receptor FcRn para garantir imunidade ao recém-nascido<sup>36</sup>. Um estudo com ratas grávidas que receberam o anticorpo completo IgG1 murino e o fragmento Fab' peguilado murino demonstrou uma concentração muito pequena no recém-nascido e na amamentação após a exposição ao fragmento Fab' peguilado em comparação com o anticorpo completo IgG1<sup>37</sup>. Como o CZP não possui região Fc, qualquer transferência placentária deve ocorrer por difusão passiva e resultar em concentrações mínimas ou nulas no recém-nascido.

Nesse sentido, foi desenhado o primeiro estudo farmacocinético para avaliar se certolizumabe pegol era transferido através da placenta de mulheres grávidas para seus bebês, chamado CRIB<sup>38</sup>. Mulheres com o diagnóstico de artrite reumatoide, doença de Crohn, espondiloartrite axial e artrite psoriática, foram incluídas no protocolo. O estudo utilizou um imunoensaio projetado para quantificar de maneira específica o certolizumabe pegol, através de um teste de ELISA ultrasensível (limite mínimo de quantificação: 0,032 µg/ml), e não encontrou níveis mensuráveis em 13 de 14 amostras de sangue infantil no momento do nascimento e em todas as amostras infantis nas semanas quatro e oito após o nascimento.

O Estudo CRADLE<sup>39</sup> foi o primeiro estudo pós-lançamento, prospectivo, multicêntrico de farmacocinética para avaliar a transferência de certolizumabe pegol via lactação, foi demonstrada mínima a nenhuma transferência de certolizumabe pegol no leite materno.

O sistema complemento (SC) é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. A ativação da via clássica do SC é iniciada pela ligação de C1q à porção Fc de

uma imunoglobulina<sup>40,41</sup>. Como o CZP não possui região Fc, potencialmente o fármaco não ativa o SC e não causa aumento do processo inflamatório por essa via.

As imunoglobulinas da classe G exercem inúmeras funções biológicas importantes por interagirem com vários tipos celulares<sup>42,43</sup>. A base desta interação é a ligação dos domínios Fc da IgG com receptores específicos presentes nas membranas de células do sistema imune. A ligação da IgG a esses receptores estimula uma variedade de respostas biológicas em processos diretamente relacionados com a eliminação de antígenos, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpo, acarretando lise celular<sup>42,43</sup>. Como o CZP não possui região Fc, sugere-se que não ative essas respostas biológicas.

Por fim, por não apresentar porção Fc, CZP não participa da reciclagem celular mediada pela proteína FcRn. A entrada dos outros fármacos de cadeia íntegra no tecido inflamado se dá unicamente pela ligação da porção Fc à proteína FcRn, sofrendo reciclagem do tecido inflamado para a circulação sanguínea. Assim, o CZP penetra no tecido inflamado por ser peguilhado e se mantém mais tempo no tecido por não participar da reciclagem celular<sup>44</sup>.

### 1.5.1. CZP para mulheres em idade fértil

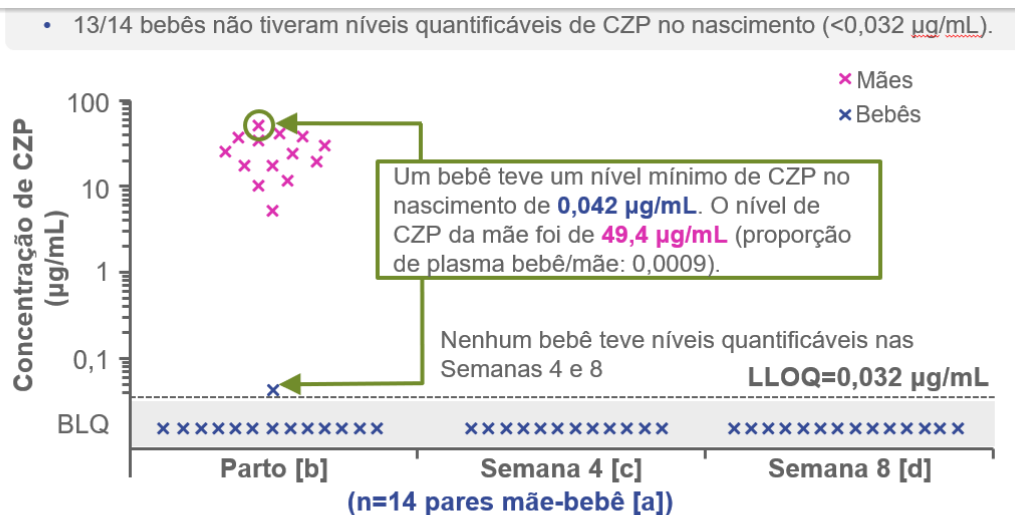
Doenças inflamatórias crônicas podem afetar mulheres em idade fértil trazendo importantes impactos para uma possível gestação, como aumento do risco de aborto espontâneo, dificuldades no terceiro trimestre e parto, além de aumento do risco de nascimento prematuro e de que o bebê seja pequeno para sua idade gestacional<sup>45-47</sup>. Assim, a gravidez em pacientes com doenças inflamatórias crônicas exige um tratamento que seja capaz de manter a doença estável e que seja segura para o desenvolvimento fetal<sup>48</sup>.

Visto que não existem diferenças significativas na incidência de psoríase em placas em relação ao sexo, estima-se que 50% desses pacientes seja do sexo feminino e que a maior parte delas esteja em idade fértil, de acordo com a idade média de diagnóstico observada<sup>48</sup>. Dessa forma, mulheres em idade fértil com psoríase em placas formam um grupo significativo de pacientes que apresentam necessidades médicas não atendidas.

Como já mencionado, sugere-se que devido ao fato de o CZP não possuir fragmento Fc de uma molécula de IgG1 sua transferência placentária ou via lactação seja muito menor, ou nula, em comparação a outros anti-TNFs<sup>49</sup>. Isso se dá pelo fato de que a transferência placentária ativa no último trimestre da gestação e a transferência via lactação de IgG ocorrem obrigatoriamente para anticorpos que possuem o fragmento Fc, através da ligação pela proteína carreadora FcRn<sup>50</sup>.

Em 2017, foi publicado o primeiro estudo farmacocinético desenhado para avaliar a taxa de transferência de CZP através da via placenta: Estudo CRIB<sup>38</sup>. Foram incluídas 16 mulheres que já usavam CZP nas indicações aprovadas em bula minimante na 30ª semana de gestação. O

estudo utilizou um imunoenensaio projetado para quantificar de maneira específica o certolizumabe pegol, através de um teste de ELISA ultrasensível (limite mínimo de quantificação: 0,032 µg/mL) por intermédio de um anticorpo antiPeg (polietileno glicol), e não encontrou níveis mensuráveis em 13 de 14 amostras de sangue infantil no momento do nascimento e em todas as amostras infantis nas semanas quatro e oito após o nascimento, conforme demonstrados na figura abaixo (Figura 3).



[a] 2/16 amostras de bebês foram excluídas: 1 devido a dados insuficientes, e 1 devido a dados PK implausíveis (ou seja, dados não consistentes com um modelo PK de CZP pediátrico, com base na faixa esperada de depuração, volume de distribuição, e meia-vida de eliminação subsequente); [b] ±24 horas; [c] ±7 dias (2 amostras não coletadas); [d] ±7 dias. BLQ: abaixo do LLOQ (<0,032 µg/mL); LLOQ: limite inferior de quantificação.

Figura 3. Resultado do estudo CRIB<sup>38</sup>.

Importante ressaltar que a dose terapêutica em 12 semanas de CZP em um estudo clínico de artrite reumatoide, em pacientes que utilizavam o fármaco na dosagem de 200mg/Q2W era de 15,7 µg/mL (95% CI 14.0 – 17.7)<sup>51</sup>, o que reforça o nível de sensibilidade do teste ELISA empregado, que é capaz de identificar CZP nas concentrações de 0,032 µg/mL.

Os autores concluem o estudo suportando o uso de certolizumabe pegol durante toda a gravidez, se clinicamente necessário<sup>38</sup>.

Ainda em 2017, foi publicado o primeiro estudo farmacocinético desenhado para avaliar o nível de transferência de CZP em lactantes: CRADLE<sup>39</sup>; ensaio clínico prospectivo, multicêntrico de farmacocinética para avaliar a transferência de certolizumabe pegol via lactação. Dezenove pacientes fizeram parte da fase de seleção do estudo e 17 delas incluídas no protocolo, tendo recebido ao menos três doses de CZP. Análises no leite materno foram realizadas a cada 2 dias, até compreender um período de 14 dias, para as pacientes que recebiam CZP 200mg/Q2W, e no dia 28 para apenas uma paciente que utilizava CZP 400mg/Q4W. Abaixo é possível analisar os níveis de CZP mensurados no leite materno (Figura 4).



## Concentrações de CZP no leite materno (µg/mL)

Número da mãe	Período relativo (dias)								
	0	2	4	6	8	10	12	14	28
17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
13	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0,035	BLQ	BLQ	-
6	BLQ	BLQ	0,044	0,048	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
8	BLQ	BLQ	0,035	0,034	0,043	BLQ	BLQ	BLQ	-
10	BLQ	BLQ	BLQ	0,033	0,042	0,042	BLQ	BLQ	-
12	BLQ	BLQ	0,034	0,037	0,033	BLQ	BLQ	BLQ	-
2	BLQ	BLQ	0,035	0,037	0,041	BLQ	0,043	BLQ	-
11	BLQ	BLQ	0,051	0,038	0,042	BLQ	0,033	BLQ	-
15	BLQ	BLQ	0,041	0,034	0,033	BLQ	0,037	BLQ	-
16	0,040	0,033	0,036	0,037	0,043	BLQ	BLQ	BLQ	-
3	BLQ	0,032	0,049	0,053	0,037	0,037	0,033	0,033	-
9	0,039	0,040	0,047	0,045	0,042	0,043	0,038	0,035	-
1	0,057	0,051	0,066	0,065	0,062	0,056	0,052	0,041	-
5	0,056	0,069	0,074	0,076	0,076	0,069	0,069	0,060	-

Leg

BLQ  
(<0,032 µg/mL)

Menos que  
2×LLOQ (<0,064  
µg/mL)

Menos que  
3×LLOQ  
(<0,096 µg/mL)

- 56% das amostras de leite materno estavam abaixo do limite inferior de quantificação BLQ (LLOQ = 0,032µg/mL).

Figura 4. Resultado do estudo CRADLE<sup>39</sup>.

Em conclusão, os achados sugerem que o nível de CZP ingerido pelo lactente durante a sucção é mínimo e indica que a continuação do tratamento com CZP para pacientes com doença inflamatória crônica é compatível com a amamentação<sup>6</sup>. É importante lembrar que CZP é o único biológico com estudos clínicos aprovados pelas agências regulatórias americana (FDA) e europeia (EMA) em gestantes e lactantes<sup>38,39,51</sup>.

Um registro de vida real, com reportes de gestações retrospectivas e prospectivas de pacientes em uso de CZP nas indicações de artrite reumatoide e doença de Crohn foi publicado em 2018<sup>52</sup>. No total, foram reportados 1.600 casos de gravidez, das quais 1.541 mulheres estavam em uso de CZP e 59 casos de gestações de parceiros de pacientes do sexo masculino em uso de CZP.

As análises foram prospectivas em 1137 casos, destes, 528 casos tiveram todo o desfecho da gravidez publicado. Como resultado: 459 (85%) de nascimentos vivos, 47 (9%) casos de abortos espontâneos, 27 (5%) casos de abortos induzidos, 5 (1%) casos de bebês natimortos. Os autores concluem que os desfechos encontrados nos casos de gravidez com certolizumabe pegol estão em linha com o que é esperado em uma população normal<sup>52</sup>.

Importante ressaltar que os estudos de farmacocinética: CRIB e CRADLE foram apreciados positivamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e constam na bula de certolizumabe pegol<sup>93</sup>.

Todas estas evidências, juntamente com a experiencia na pratica clinica atual, embasaram o PCDT de Doença de Crohn, na sessão 6.2, a elencar certolizumabe pegol como 1º escolha para gestantes que iniciam o tratamento para esta patologia: **“O risco de uso de certolizumabe pegol na gravidez é classificado pela FDA como Categoria B. Ademais, há evidências de**

que o certolizumabe pegol tem menor taxa de transferência placentária, comparado aos demais agentes antiTNF, sendo recomendação de 1ª escolha para gestantes que iniciam o tratamento para DC” 94.

## 2. DOMÍNIO CLÍNICO

Tratamento com CZP resulta em melhora clínica do paciente, medida por meio da resposta PASI e da avaliação global do médico em comparação ao placebo, passando a apresentar resposta estatisticamente diferente de placebo já com duas semanas de tratamento. Os benefícios observados com o tratamento com CZP foram mantidos em 48 semanas de tratamento no período duplo cego dos ensaios clínicos e em três anos no período de extensão dos estudos (open-label).

**CZP apresentou frequência de eventos adversos semelhantes ao placebo e etanercepte.** Metanálises mostraram que o CZP é o tratamento biológico que apresenta menor risco de eventos adversos graves, realizando análise que mostrou que o CZP foi um dos tratamentos que apresentou melhor relação entre eficácia clínica e perfil de segurança.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde<sup>53-56</sup>, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

### 1.6 Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que ambos capítulos desse dossiê foram norteados pelo seguinte acrônimo PICOS (Tabela 1), observando-se a especificidade de cada um:

Tabela 1. Acrônimo PICOS proposto para a revisão sistemática.

<b>P</b>	<b>Paciente</b>	Pacientes com psoríase em placas que falharam ao tratamento sistêmico de primeira linha (metotrexato, acitretina ou ciclosporina) e/ou de MMCD-bio.
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Certolizumabe pegol
<b>C</b>	<b>Comprador</b>	Moléculas para tratamento de psoríase, em especial adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, e placebo
<b>O</b>	<b>Desfecho</b>	Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) Segurança Qualidade de vida
<b>S</b>	<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínicos controlados, estudos observacionais e revisões sistemáticas com ou sem metanálises

## 1.7 Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou estudos que avaliaram pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falaram a tratamento sistêmicos de primeira linha. Foram excluídos estudos com desenho diferente das definições no PICOS, bem como estudos que avaliassem artrite psoriásica ou outras condições clínicas que não a psoríase em placas.

## 1.8 Busca de evidências

As bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e Lilacs foram utilizadas para a busca de estudos científicos. As estratégias de busca estão apresentadas no **Apêndice I**. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS (**Apêndice II**), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence*; *SMC – Scottish Medicine Consortium*; *SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; *PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; *IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; *SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*.

## 1.9 Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foram conduzidas utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)<sup>57</sup>. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS)<sup>58</sup>. Para os estudos de braço único foi realizada avaliação crítica por meio da ferramenta da Joanna Briggs Institute: *JBI Critical appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*<sup>59</sup>.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde<sup>55</sup>, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros

estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados<sup>55</sup>. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

## 1.10 Resultado da revisão sistemática

A revisão sistemática identificou 1.323 registros depois de remoção de duplicidades; 1.289 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 14 foram incluídos após leitura dos textos na íntegra (**Apêndice III** e **Apêndice IV**). Nenhum estudo foi identificado por busca manual.

Os 14 estudos incluídos foram publicados entre 2012 e 2020. Quatro dos estudos eram ensaios clínicos randomizados; três ensaios de fase 3, dois deles em que o certolizumabe pegol foi comparado a placebo (CIMPASI-1 CIMPASI-2) e outro que houve comparação tanto com placebo como com etanercepte (CIMPACT), e um ensaio de fase 2. Os três ensaios de fase 3 tiveram seus resultados analisados de maneira combinada em uma das publicações selecionadas. Houve a seleção de oito revisões sistemáticas, sendo que seis delas foram seguidas por metanálise. Por fim, dois estudos observacionais, de braço único, foram identificados.

Tabela 2. Características principais dos artigos incluídos.

Publicações	Desenho	País	N	Desfechos
<b>Sbidian, 2020</b> <sup>60</sup>	Revisão sistemática + metanálise	-	1 estudo (CZP)	PASI 75 e 90 PGA Segurança Qualidade de vida
<b>Warren, 2020</b> <sup>61</sup>	Revisão sistemática + metanálise	-	2 estudos (CZP)	PASI 75 e 90 DLQI
<b>Yasmeen, 2020</b> <sup>62</sup>	Revisão sistemática + metanálise	-	2 estudos (CZP)	PASI 75, 90 e 100
<b>Sawyer, 2019</b> <sup>63</sup>	Revisão sistemática + metanálise	-	3 estudos (CZP)	PASI 50, 75, 90 e 100
<b>Carubbi, 2019</b> <sup>64</sup>	Observacional (RWE)	Itália	12	Segurança PASI PROs
<b>Blauvelt, 2019</b> <sup>65</sup>	Pooled analysis (CIMPASI-1 CIMPASI-2 e CIMPACT)	-	850	PASI 75 e 90 PGA DLQI Segurança
<b>Lee, 2018</b> <sup>66</sup>	Revisão sistemática	-	1 estudo (CZP)	Dados Reich,
<b>Lebwohl, 2018 (CIMPACT)</b> <sup>67</sup>	ECR fase 3	América do Norte Europa	559	PASI 75 PASI 90 PGA Segurança
<b>Gottlieb, 2018 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2)</b> <sup>68</sup>	ECR fase 3	América do Norte e Europa	587	PASI 75 e PGA 0/1 na semana 16 PASI 90 na semana 16 DLQI na semana 16 PASI 75 e PGA na semana 48. PASI 90 na semana 48

				PASI 100
<b>Whitlock (2018)<sup>69</sup></b>	Revisão sistemática	-	1 estudo (CZP)	Eficácia
<b>Sbidian, 2017<sup>70</sup></b>	Revisão sistemática + metanálise	-	1 estudo (CZP)	PASI 90 Aceitabilidade
<b>Dattola, 2017<sup>71</sup></b>	Observacional (RWE)	Itália	41	PASI DLQI Segurança
<b>Capogrosso Sansone, 2015<sup>72</sup></b>	Revisão sistemática + metanálise	-	1 estudo (CZP)	Eventos adversos
<b>Reich, 2012<sup>73</sup></b>	ECR fase 2	França e Alemanha	176	PASI 50, 75 e 90 PGA Tempo para PASI 75 Tempo para relapso Mudança na BSA afetada

DLQI - Dermatology Life Quality Index; PGA – Physician Global Assessment; BSA – Body Surface Area; RWE – Real world evidence

Em adição aos artigos científicos, foram buscadas recomendações em agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Segundo documento do NICE, o tratamento com certolizumabe pegol é indicado para pacientes com psoríase em placas moderada a grave que não responderam ou são intolerantes a tratamentos sistêmicos não-biológicos, como ciclosporina e metotrexato. A dose recomendada para o tratamento desses pacientes é de 200 mg a cada duas semanas após a dose inicial. O tratamento com CZP deve ser interrompido após 16 semanas se não houver resposta adequada, definida como redução de 75% no PASI, ou redução de 50% no PASI e redução de 5 pontos no DLQI<sup>74</sup>.

A decisão foi tomada com base em comparações indiretas que mostraram que CZP apresentava eficácia semelhante aos outros medicamentos biológicos, sendo mais eficaz do que tratamentos não-biológicos. A dose mínima de manutenção (200mg) apresentou custo-efetividade similar a outros tratamentos biológicos<sup>74</sup>.

As recomendações da SMC são muito semelhantes às do NICE. O CZP é indicado para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que não obtiveram resposta ou são intolerantes aos tratamentos sistêmicos padrão (ciclosporina, metotrexato ou fototerapia)<sup>75</sup>. A submissão de CZP para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave está sob avaliação da agência canadense CADTH<sup>76</sup>.

### 2.1.1. Avaliação da qualidade da evidência

As duas revisões sistemáticas foram avaliadas com relação ao risco de viés. A revisão de Sbidian, 2017<sup>70</sup>, conduzida de acordo com as diretrizes da Cochrane apresentou baixo risco de viés em todos os domínios, bem como a de Capogrosso Sansone (2015)<sup>72</sup>, Sawyer, 2019<sup>63</sup>, Sbidian, 2020<sup>60</sup>, Warren, 2020<sup>61</sup> e Yasmeen, 2020<sup>62</sup>. Já a revisão de Lee, 2018<sup>66</sup> apresentou risco incerto na identificação e seleção dos estudos e na síntese de achados (Tabela 3). A revisão

de Whitlock (2018)<sup>69</sup> apresentou alto risco de viés do em relação à identificação e seleção de estudos, por apresentar resultados de apenas uma base de dados, não apresentar outras fontes de estudos e não apresentar a estratégia de busca estruturada e a também no domínio de coleta de dados e avaliação dos estudos, por não terem minimizado o risco de erro na coleta de dados e não ter avaliado os estudos.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).

Revisão	Fase 2				Fase 3
	Critérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Sbidian, 2020 <sup>60</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
Warren, 2020 <sup>61</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
Yasmeen, 2020 <sup>62</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
Sawyer, 2019 <sup>63</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
Lee, 2018 <sup>66</sup>	😊	?	😊	?	?
Whitlock, 2018 <sup>69</sup>	😊	😞	😞	😊	😞
Sbidian, 2017 <sup>70</sup>	😊	😊	😊	😊	😊
Capogrosso Sansone, 2015 <sup>72</sup>	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto

Os estudos randomizados foram avaliados pela ferramenta Rob 2.0. Os três ensaios clínicos apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Lebwohl, 2018 <sup>67</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Gottlieb, 2018 <sup>68</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Reich, 2012 <sup>73</sup>	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😐 = algumas preocupações.

Por fim, os estudos não randomizados apresentaram baixo risco de viés, apresentando risco apenas no domínio 4, por não se tratar de estudos controlados (Tabela 5).

Tabela 5. Avaliação crítica dos ensaios clínicos não randomizados (Joanna Briggs Institute).

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Carubbi, 2019 <sup>64</sup>	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Dattola, 2017 <sup>71</sup>	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = Sim; 😞 = Não; 😐 = Incerto; NA: não se aplica.

1. Está claro no estudo o que é a "causa" e o que é o "efeito"; 2. Os participantes foram incluídos em alguma comparação semelhante?; 3. Os pacientes incluídos em quaisquer comparações receberam tratamentos similares, além da exposição ou intervenção de interesse?; 4. Havia grupo controle?; 5. Houve múltiplas medidas do resultado pré/pós exposição?; 6. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, as diferenças entre os grupos foram descritas e analisadas de forma adequada?; 7. Os desfechos dos participantes foram medidos da mesma forma?; 8. Os resultados foram medidos de maneira confiável?; 9. Foram utilizadas análises estatísticas apropriadas?

A qualidade da evidência foi avaliada com base nos estudos randomizados, que fizeram a comparação entre o tratamento com certolizumabe pegol e placebo. A qualidade GRADE é considerada alta, visto que se trata de evidência oriunda de ensaio clínico randomizado e não houve rebaixamento da qualidade (

Tabela 6).

*Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).*

Desfecho	Confiança na evidência
PASI 75	Alta
Qualidade de vida	Alta
Segurança	Alta

## 2.1.2. Síntese das evidências científicas

As evidências científicas são discutidas no âmbito de cada questão proposta inicialmente.

QUESTÃO 1
O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol resulta em melhora clínica da psoríase em placas em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

Foram conduzidos dois estudos observacionais em que avaliaram os efeitos do tratamento de psoríase com certolizumabe pegol. No estudo de Carubbi (2019)<sup>64</sup>, todos os pacientes avaliados apresentaram melhora no PASI, sendo que tal melhora foi observada na quarta semana de tratamento, apresentando crescimento até a semana 24 do tratamento (semana 0 vs semana 24: 7,93±1,85 vs. 0,29±0,26, p < 0,0001). Além desse parâmetro, foi observada melhora na Avaliação Global do Médico (42,42±6,61 vs 15,00±4,40 vs 5,25±1,56 vs 2,00±1,67, p < 0,05) e do paciente (57,42±5,44 vs 40,67±4,68 vs 34,75±6,05 vs 27,50±4,47, p < 0,05).

O segundo estudo observacional foi o de Dattola (2017)<sup>71</sup>, que envolveu pacientes com psoríase que também a apresentam artrite psoriásica, 32% não haviam realizado tratamento prévio com anti-TNF. Cerca de 80% dos pacientes realizaram o tratamento por 3 meses (Grupo A), enquanto o restante foi acompanhado por seis meses (Grupo B). Em comparação ao início do tratamento, o grupo A apresentou diminuição no PASI de 4,4 ± 4,7 para 2,3 ± 3,7, enquanto o grupo B apresentou diminuição de 5,1 ± 5,7 para 0,8 ± 1,2.



CIMPACT<sup>67</sup> foi um estudo clínico randomizado de fase três, duplo cego e controlado. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos: aqueles que receberam CZP nas posologias de 400 e 200 mg a cada duas semanas (**Q2W**) por 16 semanas, aqueles que receberam placebo por 16 semanas e aqueles que receberam etanercepte por 12 semanas. Na semana 16, pacientes recebendo CZP que atingiram resposta PASI 75 foram novamente randomizados, recebendo CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W ou placebo, durante as 32 semanas de manutenção do estudo. Aqueles que recebiam etanercepte e atingiram PASI 75 foram randomizados para CZP 200 mg Q2W ou placebo. Pacientes que não atingiram PASI 75 foram tratados com CZP 400 mg Q2W.

Com relação aos desfechos clínicos de PASI 75, PASI 90 e avaliação global de médicos, observa-se que a partir da semana 4 percebe-se uma melhor resposta nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo, que continua até a semana 16. **Na semana 12, os resultados de CZP 400 mg Q2W são estatisticamente superiores a etanercepte**, enquanto CZP 200 mg Q2W se mostrou não inferior ao etanercepte (Figura 5).

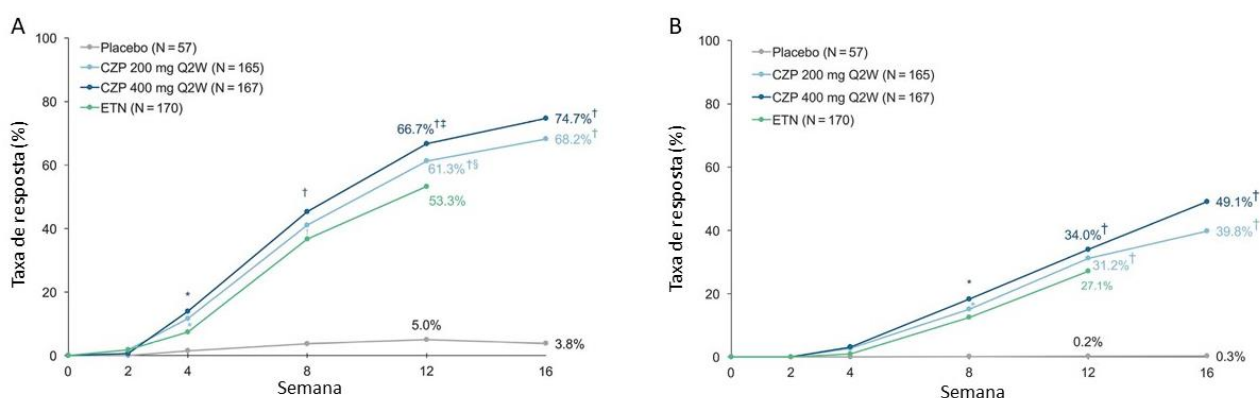


Figura 5. Taxa de respondedores de PASI 75 (A) e PASI 90 (B)  
Fonte: CIMPACT<sup>67</sup>

Até a semana 48, os pacientes re-randomizados para CZP apresentaram maior taxa de resposta PASI 75 em comparação com aqueles re-randomizados para placebo. A maior taxa de resposta foi observada nos pacientes re-randomizados de Q2W (98%), em relação àqueles de 400mg Q2W para 200mg Q2W (80%). A manutenção foi semelhante entre aqueles que passaram de CZP 200mg Q2W para CZP 400mg Q2W e os que permaneceram com CZP 200mg Q2W (Figura 6). Padrões semelhantes de resultados foram observados para PASI 90 e observação global médica (PGA).

Para aqueles tratados inicialmente com etanercepte, a taxa de respondedores PASI 75, PGA e PASI 90 na semana 48 foi de 8,3%, 4,2% e 4,2% para os re-randomizados para placebo e 82%, 72% e 78% para os re-randomizados para CZP 200 mg Q2W.

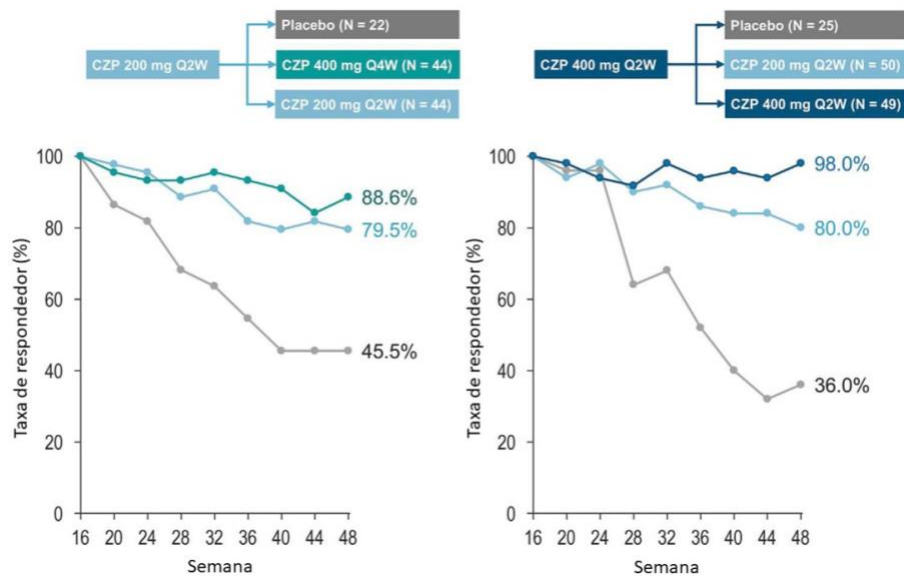
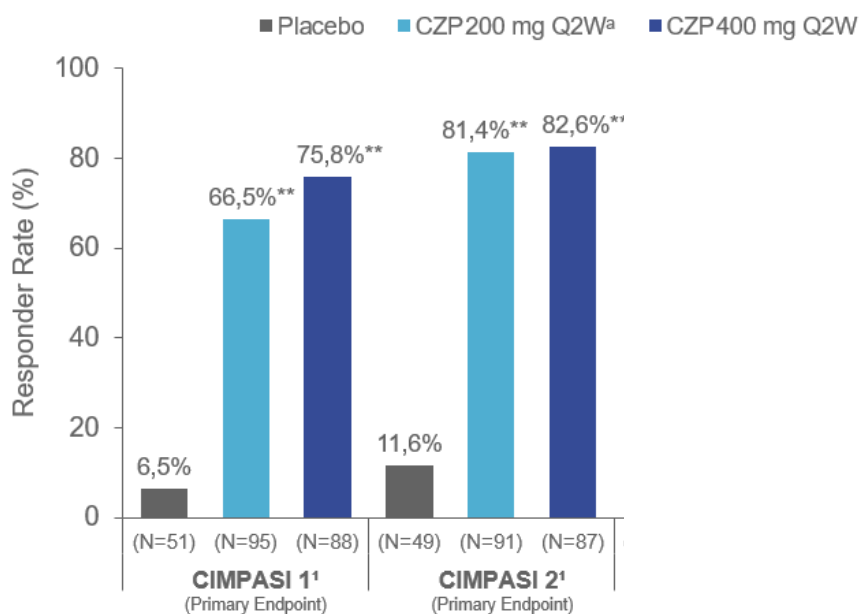


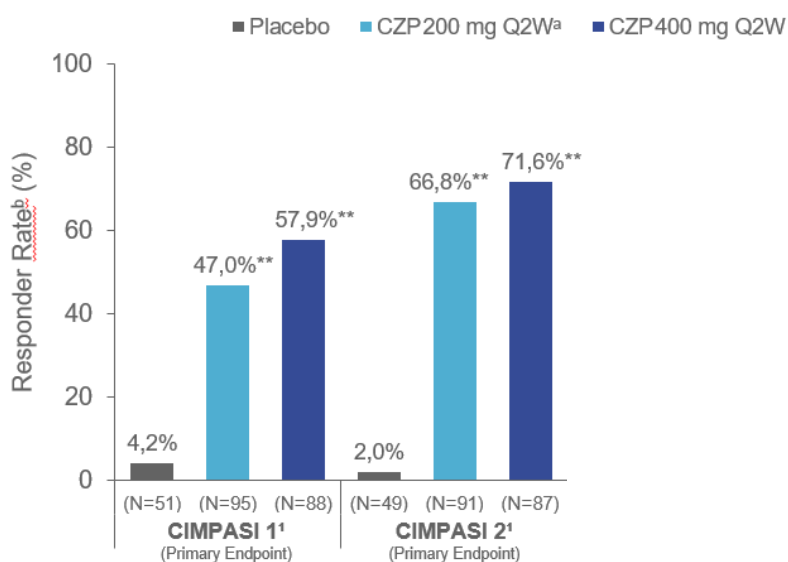
Figura 6. Taxa de resposta PASI 75 no período de acompanhamento a partir da semana 16.

CIMPASI-1 e CIMPASI-2<sup>68</sup> são ensaios clínicos randomizados de fase 3, duplos cegos, multicêntricos de duração de 144 semanas. Os pacientes foram randomizados para receberem placebo, CZP 400 mg Q2W ou CZP 200 mg Q2W a cada duas semanas por 16 semanas. A partir da semana 16, pacientes recebendo CZP e respondedor PASI 50, ou pacientes recebendo placebo e respondedores de PASI 75 continuaram seus tratamentos até a semana 48. Pacientes recebendo placebo que tiveram resposta PASI 50, mas não PASI 75 passaram a receber CZP 200 mg Q2W. Pacientes que não tiveram resposta PASI 50 passaram a receber CZP 400 mg Q2W.

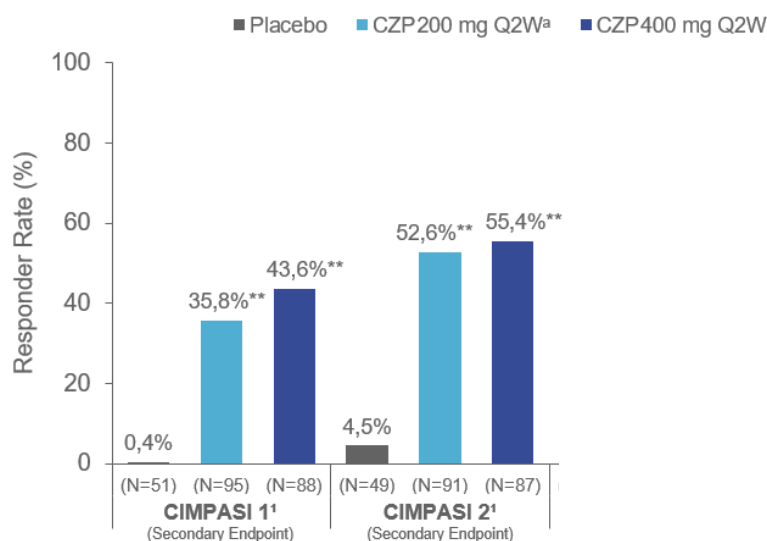
Na semana 16, uma taxa estatisticamente superior de respondedores PASI 75 foi observada para CZP 400 mg Q2W (CIMPASI-1 75,8% e CIMPASI-2 82,6%) e CZP 200 mg Q2W (CIMPASI-1 66,5%; CIMPASI-2 81,4%), em relação ao placebo (CIMPASI-1 6,5%; CIMPASI-2 11,6%;  $P < 0,0001$ ). As respostas foram mantidas até a semana 48.



Na semana 16 também foi observada uma taxa significativamente maior de respondedores para PGA para CZP 400 mg Q2W (CIMPASI-1 57,9%; CIMPASI-2 71,6%) e CZP 200 mg Q2W (CIMPASI-1 47%; CIMPASI-2 66,8%) em relação ao placebo (CIMPASI-1 4,2%; CIMPASI-2 2,0%;  $P < 0,0001$ ). As respostas também se mantiveram até a semana 48.



Na semana 16, pacientes apresentaram uma taxa significativamente maior de respondedores para PASI 90 em relação ao placebo ( $P < 0,0001$ ) e a resposta se manteve até a semana 48.



Na análise combinada até a semana 48, a taxa de respondedores de PASI 75 em pacientes com e sem tratamento anti-TNF prévio foi de 66,7% e 75,0%, respectivamente para CZP 400 mg Q2W e 61,4% e 63,4% para CZP 200 mg Q2W. A taxa de respondedores de PGA em pacientes com e sem tratamento anti-TNF prévio foi de 53,8% e 59,6% para CZP 400 mg e 50% e 53,5% para CZP 200 mg Q2W.

Os dados dos estudos CIMPASI-1 CIMPASI-2 e CIMPACT foram combinados e analisados no estudo de Blauvelt, 2019<sup>65</sup>. O resultado da análise combinada mostraram que a taxa de respondedor para PASI 75 foi significativamente maior na semana 16 para pacientes que receberam certolizumabe pegol, tanto na posologia de 400 mg Q2W como na de 200 mg Q2W (Placebo: 0% vs 7,5%; 200 mg Q2W: 2,3% vs 74,5%,  $P < 0.0001$ ; 400 mg Q2W: 2,6% vs 80,1%,  $P < 0,0001$ ). Da mesma forma, foi observada maior taxa de respondedores para PASI 90 e na avaliação global de médicos, em ambas as posologias de CZP em comparação ao placebo na semana 16 ( $P < 0,0001$ ).

Reich et al (2012)<sup>73</sup> conduziram ensaio clínico de fase 2, em que pacientes receberam por 12 semanas 400 mg Q2W ou 200 mg Q2W de CZP a cada duas semanas ou placebo. Após as 12 semanas, os pacientes foram observados durante período sem tratamento. Pacientes que responderam ao tratamento e sofreram recidiva da doença durante o acompanhamento iniciaram o retratamento.

Pacientes que receberam CZP apresentaram maiores taxas de resposta PASI 75 e de avaliação médica global em comparação ao placebo. A taxa de pacientes que atingiram PASI 75 foi de 6,8% vs 74,6% vs 82,8% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W, respectivamente. Pacientes que atingiram a avaliação médica foi de 1,7% vs 52,5% vs 72,4%. Pacientes que receberam CZP também apresentaram maiores taxas de PASI 90 (1,7% vs 39% vs 46,6%, para placebo, 200 mg Q2W, 400 mg Q2W) e PASI 50 (12% vs 56% vs 93%, para placebo, 200 mg Q2W, 400 mg Q2W)<sup>73</sup>.

No período de retratamento, a taxa de respondedores para cada uma das dosagens de CZP para PASI 50 foi de 76,5% vs 89,2%, para PASI 75 foi de 67,6% vs 86,5% e para PASI 90 foi de 35,3% vs 48,6%, para CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W, respectivamente. Nota-se que o período para atingir o melhor escore de PASI foi menor no período de retratamento em comparação ao primeiro tratamento<sup>73</sup>.

A metanálise de Sbidian (2017)<sup>70</sup> incluiu 109 estudos, porém apenas um avaliando certolizumabe pegol, o estudo de Reich (2012)<sup>73</sup>. Com relação ao desfecho de efetividade, medido pelo PASI 90 e considerando os tratamentos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), certolizumabe foi a segunda droga que apresentou maior eficácia (RR 24,58, IC 95% 3,46 – 174,73; SUCRA = 75,7), apenas secuquinumabe 300 mg apresentou melhores resultados (RR 26,55, IC 95% 20,32 – 34,69; SUCRA = 86,5). Os resultados são semelhantes para PASI 75, em que CZP apresenta um dos melhores resultados entre os biológicos disponíveis no SUS (RR 11,31, IC 95% 4,16 – 30,72). Para o desfecho de avaliação médica global, o certolizumabe é aquele que apresenta o melhor resultado (RR 35,88, IC 95% 4,86 – 265,07).

Em 2020, a metanálise de 2017 Sbidian foi atualizada<sup>60</sup>. Nessa nova metanálise foram avaliados o escore de PASI 90 e a aceitabilidade dos tratamentos para psoríase em placas a partir da seleção de 140 estudos (51.749 pacientes). Como esperado e já observado em outros estudos, todos os tratamentos ativos apresentaram melhores resultados em relação ao placebo, e medicamentos biológicos apresentaram melhores resultados de eficácia em relação a tratamentos sistêmicos convencionais. Importante notar, que embora tenha sido publicada em 2020, essa atualização da metanálise não levou em consideração os ensaios clínicos de fase três que avaliaram certolizumabe pegol em psoríase em placas.

Segundo a metanálise, dos tratamentos de interesse para o presente dossiê, o secuquinumabe foi o tratamento que apresentou melhores resultados em relação ao PASI 90 (RR: 23,97; IC 20,03 – 28,70), seguido por adalimumabe (RR: 17,82; IC 14,62 – 21,72), ustequinumabe (RR: 17,17; IC 14,44 – 20,42) e CZP (RR: 12,11; IC 8,78 – 16,71)<sup>60</sup>.

Os resultados foram semelhantes para PASI 75, sendo que secuquinumabe apresentou melhores resultados (RR: 13,05; IC 10,57 – 16,11), seguido por ustequinumabe (RR: 11,04; IC 9,40 – 12,98), adalimumabe (RR:9,52; IC 7,83 – 11,57) e CZP (9,42; IC 6,74 – 13,17)<sup>60</sup>.

Também foram semelhantes os resultados de proporção de pacientes que atingiram valor de Avaliação Global pelo Médico entre 0 e 1; secuquinumabe apresentou RR de 14,59 (IC 11,42 – 18,64), ustequinumabe apresentou RR de 10,70 (IC 9,00 – 12,71), CZP apresentou RR de 9,99 (IC 6,33 – 15,77) e adalimumabe apresentou RR de 9,15 (IC 7,42 – 11,29)<sup>60</sup>.

Dessa forma, observa-se que em comparação ao placebo, os tratamentos apresentaram sobreposição de intervalos de confiança, apontando para uma ausência de diferença estatística entre os tratamentos. Quando foi realizada a comparação entre os tratamentos ativos, embora tenha havido diferença estatística entre os tratamentos, com melhores resultados apresentados

pelo secuquinumabe, é importante ressaltar que a metanálise considerou apenas o ensaio clínico de fase dois que avaliou CZP, uma importante limitação dessa metanálise<sup>60</sup>.

A primeira revisão sistemática e metanálise publicada avaliando os estudos de fase 3 de certolizumabe pegol foi o estudo de Sawyer, 2019<sup>63</sup>. Nessa metanálise, todos os tratamentos disponíveis para psoríase em placas foram comparados ao placebo com relação ao risco relativo de resposta PASI 50, 75, 90 e 100. Como esperado, os tratamentos de interesse nesse dossiê apresentam melhores resultados em relação ao placebo. Ao comparar os riscos relativos de cada um deles, observa-se que o secuquinumabe apresenta melhores valores médios, porém, existe sobreposição entre os intervalos de confiança. Assim, **os tratamentos com CZP, adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe apresentam perfil de eficácia semelhantes**, não apresentando diferença estatística para resposta PASI.

A metanálise de Warren et al (2020)<sup>61</sup> avaliou ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram pacientes adultos com psoríase em placas. Os desfechos de eficácia avaliados foram PASI 75 e PASI 90 nas semanas 2, 4, 8 e 12 e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia na semana 12. As medidas foram expressas como efeito relativo em relação ao placebo. Na semana 12, o secuquinumabe apresentou melhores resultados tanto para PASI 75 (0,76; IC 0,74 – 0,79) e PASI 90 (0,59; IC 0,56 – 0,62), seguido por adalimumabe (PASI 75: 0,63; IC 0,604 – 0,662 e PASI 90: 0,37; IC 0,343 – 0,399), ustequinumabe (PASI 75: 0,63; IC 0,604 – 0,658 e PASI 90: 0,42; IC 0,395 – 0,453) e CZP (PASI 75: 0,61; IC 0,548 – 0,665 e PASI 90: 0,34; IC 0,293 – 0,396).

A metanálise de Yasmeen et al (2020)<sup>62</sup> avaliou a eficácia de tratamentos para psoríase em placas após cerca de um ano de tratamento (52 semanas) em termos de PASI 75, 90 e 100. A fim de apresentar a comparação entre todos os resultados de interesse no presente dossiê, são apresentados a seguir os resultados utilizando-se secuquinumabe como base. Para PASI 75, o risk ratio de secuquinumabe foi de 1,15 (1,05 – 1,33) em relação ao ustequinumabe; 1,14 (0,98 – 1,59) em relação ao CZP 400 mg Q2W; 1,18 (1,05 – 1,49) em relação ao adalimumabe e 1,29 (1,05 – 2) em relação ao CZP 200 mg Q2W.

Para PASI 90 os resultados de secuquinumabe foram de 1,25 (1,1 – 1,53) em comparação ao ustequinumabe; 1,25 (0,96 – 1,98) em relação ao CZP 400 mg Q2W; 1,32 (1,11 – 1,79) em comparação ao adalimumabe e 1,51 (1,09 – 2,71) em relação ao CZP 200 mg Q2W. Para PASI 100, os resultados do secuquinumabe foram de 1,45 (1,2 – 1,88) em comparação ao ustequinumabe; 1,45 (0,94 – 2,78) em relação ao CZP 400 mg Q2W; 1,57 (1,21 – 2,36) em comparação ao adalimumabe e 1,95 (1,16 – 4,26) em comparação ao CZP 200 mg Q2W<sup>62</sup>.

## QUESTÃO 2

O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol é considerado seguro em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

O estudo observacional de Carubbi, 2019<sup>64</sup> não verificou a ocorrência de eventos adversos durante o período de acompanhamento (24 semanas). Não foram observadas reações sistêmicas ou locais em decorrência da aplicação do CZP. Além disso, nenhum paciente necessitou de modificação de dose ou interrupção do tratamento. Da mesma forma, o estudo observacional de Dattola (2017)<sup>71</sup> não apresentou alterações renais ou hepáticas, não foi observado nenhum evento adverso grave que necessitasse de hospitalização.

O estudo clínico CIMPACT<sup>67</sup> observou que na semana 12, a incidência de eventos adversos era similar entre os tratamentos. Os eventos adversos de maior frequência foram nasofaringite e infecções no trato respiratório superior. A taxa de eventos adversos foi de 393,3 casos/100 pacientes-ano para placebo, 295,5 casos/100 pacientes-ano para etanercepte, 299,5 casos/100 pacientes-ano para CZP 200 mg Q2W, 309,2 casos/100 pacientes-ano para CZP 400 mg Q2W. A taxa de descontinuação foi menor para certolizumabe em comparação ao etanercepte (etanercepte: 2,4% vs CZP 200 mg Q2W: 0,6% vs CZP 400 mg Q2W: 0,6%).

**Os eventos adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança da classe de anti-TNF. Além disso, se observou um perfil de segurança semelhante entre CZP e etanercepte, sendo que pacientes tratados com CZP apresentaram menor taxa de descontinuação em relação ao etanercepte. Por fim, não houve uma maior frequência de eventos adversos com o tratamento por maiores períodos.**

A taxa de eventos adversos no CIMPASI-1 por 100 pacientes-ano foi de 375,9 para CZP 400 mg Q2W; 292,3 para CZP 200 mg Q2W e 279,1 para placebo. No CIMPASI-2, as taxas foram de 405,7; 308,7 e 388,9 para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo. As taxas para ambos os estudos sofreram diminuição até a semana 48 para os grupos CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W. Até a semana 16, os principais eventos adversos observados para CZP foram nasofaringite e infecção do trato respiratório superior<sup>68</sup>.

A análise combinada de Blauvelt, 2019<sup>65</sup> mostrou que a frequência de eventos adversos foi semelhante entre as duas posologias de CZP avaliadas comparadas ao grupo placebo, sendo que a frequência de eventos adversos graves e infecções foi de 4,7% e 0,6% para 400 mg Q2W, 1,4% e 0% para 200 mg Q2W, e 4,5% e 0% para placebo.

O estudo de fase 2 de Reich<sup>73</sup> mostrou que não houve diferença estatística em relação à incidência de eventos adversos entre os grupos. A frequência foi de 133 vs 156 vs 125 eventos, para placebo, CZP 200 mg Q2W e CZP 400mg Q2W. Não houve também a diferença na descontinuação de tratamentos (5% vs 3% vs 4%, respectivamente).

A metanálise de Sbidian (2017)<sup>70</sup> mostrou que, embora não tenha havido diferença significativa entre as intervenções e placebo em relação à incidência de eventos adversos, os

resultados sugerem que, dentre os tratamentos biológicos, o CZP apresenta melhor perfil de segurança (RR 0,49, IC 95% 0,10 a 2,36; SUCRA = 70,9). A Figura 7 mostra que o CZP é um dos tratamentos que apresenta melhor razão entre eficácia (medida por PASI 90) e aceitabilidade.

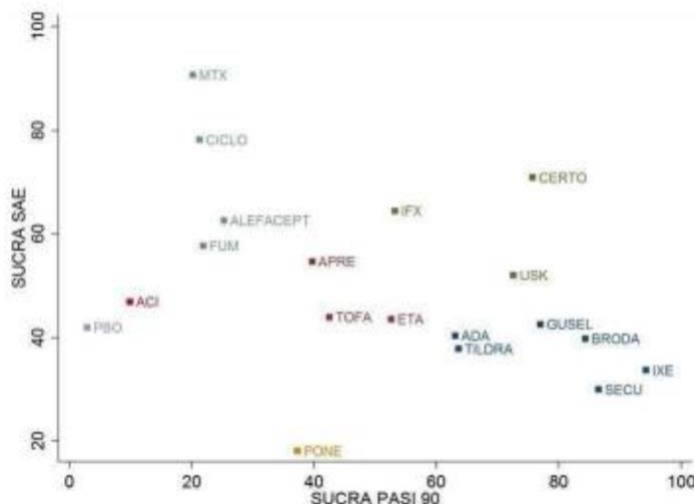


Figura 7. Eficácia versus aceitabilidade dos tratamentos.  
SAE: Eventos adversos graves.

A metanálise de Capogrosso Sansone (2015)<sup>72</sup> avaliou a ocorrência de eventos adversos de CZP em diferentes indicações. Em relação à psoríase em placas, observa-se que em relação ao placebo, não houve diferença estatística na ocorrência de eventos adversos em geral, eventos adversos graves, eventos adversos relacionados à aplicação e infecções.

Segundo a nova metanálise de Sbidian et al (2020), todos os tratamentos apresentaram resultados semelhantes a placebo com relação à incidência de eventos adversos graves. O tratamento que apresentou melhor resultado médio foi CZP (RR: 0,74; IC 0,31 – 1,75), seguido por ustequinumabe (RR:0,89; IC 0,63 – 1,27), adalimumabe (RR: 0,98; IC 0,65 – 1,49) e secuquimumabe (RR: 1,12; IC 0,74 – 1,70). Segundo o ranqueamento de tratamentos de acordo com o SUCRA, o CZP foi o tratamento que apresentou melhor perfil de segurança dentre os tratamentos de interesse (SUCRA = 61,6). Ainda dentre os tratamentos de interesse, o CZP foi o que apresentou melhor relação entre eficácia (PASI 90) e segurança<sup>60</sup>.



### Questão 3

O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol resulta em melhoras na qualidade de vida em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

Dados de vida real do estudo de Carubbi, 2019<sup>64</sup> mostraram que o tratamento com CZP resultou em melhora na pontuação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). A melhora foi observada na quarta semana em relação ao baseline ( $6,61 \pm 1,49$  vs  $12,42 \pm 1,62$ ), embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Na semana 12 e semana 24 a melhora tingiu diferença estatística ( $4,58 \pm 0,46$  e  $3,00 \pm 0,70$ , respectivamente). Da mesma forma, o estudo de Dattola (2017)<sup>71</sup> relatou que a pontuação de DLQI teve uma melhora média de 26 para 8 após 12 semanas.

A alteração no DLQI na semana 16 foi significativamente maior em pacientes recebendo CZP em ambas as doses em relação ao placebo, tanto no CIMPASI-1, CIMPASI-2, como na análise combinada ( $P < 0,0001$ ). A resposta foi mantida até a semana 48<sup>68</sup>.

A análise combinada de Blauvelt, 2019<sup>65</sup> mostrou que o tratamento com CZP resultou em maiores diferenças de DLQI em relação ao baseline em comparação ao placebo ( $-10,4$ ,  $-9,7$  e  $-3,1$ , para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo respectivamente,  $P < 0,0001$ ). Resultados semelhantes foram observados com relação à taxa de respondedor para DLQI ( $47,1\%$ ,  $42,7\%$  e  $8,3\%$  para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo respectivamente).

O estudo de fase 2 de Reich<sup>73</sup> mostrou que pacientes recebendo CZP apresentaram maior melhora no DLQI na 12ª semana em relação ao baseline ( $0,8$  vs  $8,3$  vs  $9,9$ , para placebo, CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W, respectivamente). A melhora apresentada pelos grupos que receberam CZP foi maior do que o limiar estabelecido como clinicamente importante. A porcentagem de pacientes que atingiram ou ultrapassaram esse limiar foi de 21% no grupo placebo, 61% no grupo que recebeu CZP 200 mg Q2W e 64% no grupo que recebeu CZP 400 mg Q2W.

A metanálise de Warren et al (2020)<sup>61</sup> avaliou ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram pacientes adultos com psoríase em placas. Os desfechos de eficácia avaliados foram PASI 75 e PASI 90 nas semanas 2, 4, 8 e 12 e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia na semana 12. Em relação à qualidade de vida o efeito relativo ao placebo foi de 0,53 ( $0,497 - 0,567$ ) para secuquinumabe; 0,45 ( $0,423 - 0,474$ ) para ustequinumabe; 0,41 ( $0,324 - 0,497$ ) para CZP e 0,18 ( $0,101 - 0,260$ ) para adalimumabe<sup>61</sup>.

Segundo a nova metanálise de Sbidian et al (2020), todos os tratamentos apresentaram melhores resultados em comparação ao placebo com relação à qualidade de vida. O tratamento que apresentou melhor resultado médio foi o ustequinumabe, que apresentou maior diferença na qualidade de vida dos pacientes em relação ao placebo (DM  $-1,35$ ; IC  $-1,60$ ,  $-1,11$ ), seguido por adalimumabe (DM:  $-1,02$ ; IC  $-1,23$ ,  $-0,81$ ) e CZP (DM:  $-0,91$ ; IC  $-1,37$ ,  $-0,44$ )<sup>60</sup>.

Tabela 7. Estudos incluídos na revisão sistemática

Autor	Desenho	FU	População	Dose CZP	Resultados
Sbidian, 2020 <sup>60</sup>	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4)	PASI 90 (vs placebo) Secuquinumabe RR: 23,97; IC 95% 20,03 – 28,70 95% Adalimumabe RR: 17,82; IC 95% 14,62 – 21,72 Ustequinumabe RR: 17,17; IC 95% 14,44 – 20,42 CZP RR: 12,11; IC 95% 8,78 – 16,71  PASI 75 (vs placebo) Secuquinumabe RR: 13,05; IC 95% 10,57 – 16,11 Ustequinumabe RR: 11,04; IC 95% 9,40 – 12,98 Adalimumabe RR: 9,52; IC 95% 7,83 – 11,57 CZP RR: 9,42; IC 95% 6,74 – 13,17  PGA 0-1 (vs placebo) Secuquinumabe RR: 14,59 (IC 95% 11,42 – 18,64) Ustequinumabe RR: 10,70 (IC 95% 9,00 – 12,71) CZP RR: 9,99 (IC 95% 6,33 – 15,77) Adalimumabe RR: 9,15 (IC 95% 7,42 – 11,29)  EAs graves (vs placebo) CZP RR: 0,74; IC 95% 0,31 – 1,75 Ustequinumabe RR: 0,89; IC 95% 0,63 – 1,27 Adalimumabe RR: 0,98; IC 95% 0,65 – 1,49 Secuquinumabe RR: 1,12; IC 95% 0,74 – 1,70  Qualidade de vida (vs placebo)  Ustequinumabe DM -1,35; IC 95% -1,60, - 1,11 Adalimumabe DM: -1,02; IC 95% -1,23, -0,81 CZP DM: -0,91; IC 95% -1,37, -0,44 Semana 12 (efeito relativo em comparação ao placebo) – PASI 75 Secuquinumabe 0,76; IC 95% 0,74 – 0,79 Adalimumabe 0,63; IC 95% 0,604 – 0,662 Ustequinumabe 0,63; IC 95% 0,604 – 0,658 CZP 0,61; IC 0,548 – 0,665
Warren, 2020 <sup>61</sup>	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4)	Semana 12 (efeito relativo em comparação ao placebo) – PASI 90 Secuquinumabe 0,59; IC 95% 0,56 – 0,62 Adalimumabe 0,37; IC 95% 0,343 – 0,399 Ustequinumabe 0,42; IC 95% 0,395 – 0,453 CZP 0,34; IC 95% 0,293 – 0,396).  Semana 12 (efeito relativo em comparação ao placebo) – DLQI

					<p>Secuquinumabe 0,53 (IC 95% 0,497 – 0,567)  Ustequinumabe 0,45 (IC 95% 0,423 – 0,474)  CZP 0,41 (IC 95% 0,324 – 0,497)  Adalimumabe 0,18 (IC 95% 0,101 – 0,260)</p>
Yasmeen, 2020 <sup>62</sup>	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4)	<p>Semana 52 (risk ratio – resultados de secuquinumabe vs comparadores) – PASI 75  Ustequinumabe: 1,15 (IC 95% 1,05 – 1,33)  CZP 400 mg Q2W: 1,14 (IC 95% 0,98 – 1,59)  Adalimumabe: 1,18 (IC 95% 1,05 – 1,49)  CZP 200 mg Q2W: 1,29 (IC 95% 1,05 – 2)</p> <p>Semana 52 (risk ratio – resultados de secuquinumabe vs comparadores) – PASI 90  Ustequinumabe: 1,25 (IC 95% 1,1 – 1,53)  CZP 400 mg Q2W: 1,25 (IC 95% 0,96 – 1,98)  Adalimumabe: 1,32 (IC 95% 1,11 – 1,79)  CZP 200 mg Q2W: 1,51 (IC 95% 1,09 – 2,71)</p> <p>Semana 52 (risk ratio – resultados de secuquinumabe vs comparadores) – PASI 100  Ustequinumabe: 1,45 (IC 95% 1,2 – 1,88)  CZP 400 mg Q2W: 1,45 (IC 95% 0,94 – 2,78)  Adalimumabe: 1,57 (IC 95% 1,21 – 2,36)  CZP 200 mg Q2W: 1,95 (IC 95% 1,16 – 4,26)</p> <p>Risco relativo em relação ao placebo  CZP 200 mg  PASI 50 – 5,61 (3,17 – 11,02)  PASI 75 – 11,96 (6 – 25,72)  PASI 90 – 34,34 (15,43 – 80,91)  PASI 100 – 138,72 (56,63 – 355,49)  NNT para PASI 100 – 7,47 (3,61 – 19,40)</p> <p>CZP 400 mg  PASI 50 – 5,82 (3,23 – 11,74)  PASI 75 – 12,80 (6,24 – 28,54)  PASI 90 – 38,74 (16,76 – 95,33)  PASI 100 – 169,03 (66,05 – 455,17)  NNT para PASI 100 – 6,11 (3,11 – 14,93)</p> <p>Secuquinumabe  PASI 50 – 6,37 (3,36 – 13,91)  PASI 75 – 15,36 (6,89 – 38,40)  PASI 90 – 55,05 (21,08 – 155,69)  PASI 100 – 313,68 (104,99 – 976,56)  NNT para PASI 100 – 3,30 (2,02 – 6,53)</p> <p>Ustequinumabe  PASI 50 – 5,82 (3,23 – 11,73)</p>
Sawyer, 2019 <sup>63</sup>	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	-	<p>CZP 400 mg  PASI 50 – 5,82 (3,23 – 11,74)  PASI 75 – 12,80 (6,24 – 28,54)  PASI 90 – 38,74 (16,76 – 95,33)  PASI 100 – 169,03 (66,05 – 455,17)  NNT para PASI 100 – 6,11 (3,11 – 14,93)</p> <p>Secuquinumabe  PASI 50 – 6,37 (3,36 – 13,91)  PASI 75 – 15,36 (6,89 – 38,40)  PASI 90 – 55,05 (21,08 – 155,69)  PASI 100 – 313,68 (104,99 – 976,56)  NNT para PASI 100 – 3,30 (2,02 – 6,53)</p> <p>Ustequinumabe  PASI 50 – 5,82 (3,23 – 11,73)</p>

					<p>PASI 75 – 12,80 (6,25 – 28,47)  PASI 90 – 38,74 (16,84 – 94,52)  PASI 100 – 168,83 (66,89 – 444,05)  NNT para PASI 100 – 6,14 (3,17 – 14,57)</p> <p>Adalimumabe  PASI 50 – 5,84 (3,23 – 11,83)  PASI 75 – 12,88 (6,27 – 28,87)  PASI 90 – 39,22 (16,98 – 96,43)  PASI 100 – 172,50 (67,93 – 456,20)  NNT para PASI 100 – 6,01 (3,13 – 14,09)</p>
Carubbi, 2019 <sup>64</sup>	Observacional (RWE)	24 semanas	7 pacientes PsO e PsA sem tratamento prévio com TNF $\alpha$	CZP 400 mg (W 0, 2 e 4) + CZP 200 mg a cada 14 dias	<p>- Sem eventos adversos - nenhum paciente interrompeu o tratamento ou necessitou de ajuste de dose  - Todos os pacientes tiveram melhora significativa do PASI  - PASI baseline: 7,93<math>\pm</math>1,85  - PASI W4: 2,35<math>\pm</math>0,88 (ns)  - PASI W12: 0,61<math>\pm</math>0,34, p &lt; 0,001  - PASI W24: 0,29<math>\pm</math>0,26, p &lt; 0,001  - DLQI: 12,42<math>\pm</math>1,62 vs 6,61<math>\pm</math>1,49 (ns) vs 4,58<math>\pm</math>0,46 (*) vs 3,00<math>\pm</math>0,70 (***)  - Ph GA Derm: 42,42<math>\pm</math>6,61 vs 15,00<math>\pm</math>4,40 (ns) vs 5,25<math>\pm</math>1,56 (***) vs 2,00<math>\pm</math>1,67 (***)  - Pt GA: 57,42<math>\pm</math>5,44 vs 40,67<math>\pm</math>4,68 (ns) vs 34,75<math>\pm</math>6,05 (*) vs 27,50<math>\pm</math>4,47 (***)  - Pt skin VAS: 42,92<math>\pm</math>6,63 vs 14,58<math>\pm</math>4,30 (ns) vs 7,50<math>\pm</math>2,45 (***) vs 2,91<math>\pm</math>2,17 (***)</p>
Blauvelt, 2018 <sup>65</sup>	Pooled analysis (CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT)	16 semanas	PsO moderada a grave 71,4% recebeu terapia sistêmica prévia 29,8% recebeu tratamento com biológico	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4) Placebo Q2W	<p>Baseline vs semana 16 (taxa de respondedor)  PASI 75  - Placebo: 0% vs 7,5%  - 200 Q2W: 2,3% vs 74,5%, P &lt; 0.0001  - 400 Q2W: 2,6% vs 80,1% , P &lt; 0.0001  PGA 0/1  - Placebo: 0,4% vs 2,8%  - 200 Q2W: 1,9% vs 54,6%, P &lt; 0.0001  - 400 Q2W: 1,7% vs 63,7%, P &lt; 0.0001  PASI 90  - Placebo: 0% vs 1,6%  - 200 Q2W: 0,9% vs 44,5%, P &lt; 0.0001  - 400 Q2W: 0,6% vs 52,2%, P &lt; 0.0001  DLQI (diferença do baseline): -10,4 vs -9,7 vs -3,1 para 400 Q2W, 200 Q2W e placebo, respectivamente (P &lt; 0,0001)  DLQI 0/1 (taxa de respondedor): 47,1%, 42,7% e 8,3% para 400 Q2W, 200 Q2W e placebo, respectivamente  EAs graves e infecções: 4,7% e 0,6% para 400 Q2W, 1,4% e 0% para 200 Q2W, e 4,5% e 0% para placebo.</p> <p>Taxa de resposta (PASI75) em 48 semanas:</p>

					<p>400 mg Q2W para 400 mg Q2W: 98%</p> <p>400 mg Q2W para 200 mg Q2W: 80%</p> <p>400 mg Q2W para placebo: 36%</p> <p>200 mg Q2W para 400 mg Q2W: 88,6%</p> <p>200 mg Q2W para 200 mg Q2W: 79,5%</p> <p>200 mg Q2W para placebo: 45,5%</p> <p>Etanercepte para placebo: 8,3%</p> <p>Etanercepte para CZP 200 mg Q2W: 82%</p>
Lee, 2018 <sup>66</sup>	Revisão sistemática	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	-	Dados de Reich
					<p>Taxa de resposta PASI 75 em 12 semanas: 53,3% (etanercepte) vs 61,3% (CZP 200 mg Q2W) vs 66,7% (CZP 400 mg Q2W)</p> <p>PASI 75 em 12 semanas (OR vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 30 (9 – 100,5; p&lt;0,0001)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 38 (11,3 – 127,6; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p>PGA em 12 semanas (OR vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 36,6 (5,1 – 264,2; p=0,0004)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 56,1 (7,8 – 404,6; p&lt;0,0001)</li> </ul>
Lebwohl, 2018 (CIMPACT) <sup>67</sup>	ECR fase 3	12/16 semanas 32 semanas de manutenção	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	<p>CZP 400 mg Q2W - 16 semanas</p> <p>CZP 200 mg Q2W - 16 semanas</p> <p>Placebo Q2W</p> <p>Etanercepte 50 mg - 12 semanas</p>	<p>PASI 90 em 12 semanas (OR vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 35,1 (7,4 – 167,2; p&lt;0,0001)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 39,9 (8,4 – 189,8; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p>PASI 75 em 16 semanas (OR vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 55,4 (13,1 – 233,8; p&lt;0,0001)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 76,3 (18 – 324,1; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p>PGA em 16 semanas (OR vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 27,2 (6,5 – 113,5; p&lt;0,0001)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 40,7 (9,7 – 170,2; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p>PASI 90 em 16 semanas (OR vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 49,5 (10 – 245,3; p&lt;0,0001)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 72,3 (14,7 – 356,6; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p>PASI 75 em 12 semanas (OR vs etanercepte):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CZP 200 mg Q2W: 1,4 (0,9 – 2,2; p=0,1523)</li> <li>- CZP 400 mg Q2W: 1,8 (1,1 – 2,8; p=0,0152)</li> </ul>

Gottlieb, 2018 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2) <sup>68</sup>	ECR fase 3	144 semanas	Pacientes com psoríase em placas com PASI no baseline $\geq 12$ , área corporal acometida $\geq 10\%$ e PGA $\geq 3$ em escala de 5 pontos.	CZP 400 mg Q2W - 16 semanas CZP 200 mg Q2W - 16 semanas Placebo Q2W	<p><b>CIMPASI-1</b>  PASI 75 (OR vs placebo) <math>\rightarrow</math> CZP 200 mg Q2W: 29 (7 – 120,4, p &lt;0,0001) e CZP 400 mg Q2W: 45,7 (10,7 – 195,6, p &lt;0,0001)  PGA (OR vs placebo) <math>\rightarrow</math> CZP 200 mg Q2W: 20,1 (3,7 – 109,4, p &lt;0,0001) e CZP 400 mg Q2W: 31,1 (5,7 – 170,5, p &lt;0,0001)  PASI 90 (OR vs placebo) <math>\rightarrow</math> CZP 200 mg Q2W: 36,7 (5,7 – 235,2, p &lt;0,0001) e CZP 400 mg Q2W: 50,6 (7,9 – 325, p &lt;0,0001)  DLQI (diferença do baseline em relação ao placebo) <math>\rightarrow</math> CZP 200 mg Q2W: -6 (-8,2 - -3,8, p &lt;0,0001) e CZP 400 mg Q2W: -6,8 (-9,1 - -4,6, p &lt;0,0001)  PASI 75 (semana 16) <math>\rightarrow</math> CZP 200 mg Q2W: 67,2% (57,1 – 77,4) e CZP 400 mg Q2W: 87,1 (79,8 – 94,5)</p> <p>A taxa de eventos adversos no CIMPASI-1 por 100 pacientes-ano foi de 375,9 para CZP 400 mg Q2W; 292,3 para CZP 200 mg Q2W e 279,1 para placebo. No CIMPASI-2, as taxas foram de 405,7; 308,7 e 388,9 para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo. As taxas para ambos os estudos sofreram diminuição até a semana 48 para os grupos CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W.</p>
Whitlock (2018) <sup>69</sup>	Revisão sistemática	12 semanas	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W Placebo Q2W	CZP apresenta nível IB de evidência de alta eficácia para o tratamento de psoríase
Dattola (2017) <sup>71</sup>	Observacional (RWE)	12 e 24 semanas	PsO e PsA 14 pacientes sem tratamento prévio com TNF $\alpha$	CZP 400 mg (W 0, 2 e 4) + CZP 200 mg a cada 14 dias	<p>Diminuição média de PASI a partir do baseline  12 semanas: 4,4 <math>\pm</math> 4,7 para 2,3 <math>\pm</math> 3,7  24 semanas: 5,1 <math>\pm</math> 5,7 para 0,8 <math>\pm</math> 1,2</p> <p>Melhora de DLQI em 12 semanas: 26 para 8</p> <p>Não foram reportados eventos adversos.</p>
Sbidian (2017) <sup>70</sup>	Revisão sistemática + metanálise	12 e 16 semanas	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	-	<p>PASI 90 vs placebo: RR 24,58, IC 95% 3,46 – 174,73; SUCRA = 75,7  PASI 75 vs placebo: RR 11,31, IC 95% 4,16 – 30,72  PGA vs placebo: RR 35,88, IC 95% 4,86 – 265,07.  EAs vs placebo: RR 0,49, IC 95% 0,10 a 2,36; SUCRA = 70,9</p>

Capogrosso Sansone (2015) <sup>72</sup>	Revisão sistemática + metanálise	12 semanas	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W Placebo Q2W	<p>CZP 200 mg x placebo (RR)  Eventos adversos: 1,01 [0,81–1,28]  Eventos adversos graves: 1,93 [0,18–20,75]  Descontinuação: 0,64 [0,11–3,72]  Eventos adversos infecciosos 0,64 [0,38–1,08]  Eventos adversos infecciosos sérios 2,90 [0,12–69,81]  Infecções no trato respiratório superior 0,51 [0,25–1,05]  Reações de aplicação 14,51 [0,85–248,38]</p> <p>CZP 400 mg x placebo (RR)  Eventos adversos: 0,99 [0,78–1,26]  Eventos adversos graves: 3,05 [0,33–28,49]  Descontinuação: 0,68 [0,12–3,91]  Eventos adversos infecciosos 1,14 [0,76–1,73]  Eventos adversos infecciosos sérios 5,09 [0,25–103,67]  Infecções no trato respiratório superior 0,96 [0,54–1,70]  Reações de aplicação 7,12 [0,38–134,82]  Tuberculose 3,05 [0,13–73,39]</p>
Reich, 2012 <sup>73</sup>	ECR fase 2	12 semanas de tratamento 12 semanas de acompanhamento	Adultos com psoríase m placas moderada a grave (≥10% área superfície corpórea e PASI≥12)	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W Placebo Q2W	<p>Primeiras 12 semanas  PASI 75: 6,8% vs 74,6% vs 82,8% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p&lt;0,001)  PGA: 1,7% vs 52,5% vs 72,4% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p&lt;0,001)  PASI 90: 1,7% vs 39% vs 46,6% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p&lt;0,001)  DLQI: 15% vs 56,6% vs 68,6%  PASI 50: 12% vs 86% vs 93% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p&lt;0,001)  Tempo PASI 75 (mediana): 43 dias (200 mg Q2W) vs 56 dias (400 mg Q2W)  Tempo para recidiva: 22 semanas (200 mg Q2W) vs 20 semanas (400 mg Q2W)  Diferença média na BSA em relação ao baseline vs placebo: 17,8 e 20,3, para CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W</p> <p>Média de melhora de DLQI a partir do baseline: 0,8 vs 8,3 vs 9,9 para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W  Porcentagem de pacientes que atingiram objetivo de melhora de DLQI: 21% vs 61% vs 64%, para CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W</p> <p>Melhor pontuação de PASI 11 semanas no 1º tratamento vs 8 semanas no re-tratamento para CZP 200 mg Q2W. 12 semanas no 1º tratamento vs 9 semanas no re-tratamento para CZP 400 mg Q2W.</p> <p>Respondedores de PGA no re-tratamento foi de 53% para CZP 200 mg Q2W vs 57% para CZP 400 mg Q2W.  Alteração média de escore de BSA desde o baseline: 15% no 1o tratamento e 15% no retratamento para CZP 200 mg Q2W. Para CZP 400 mg Q2W, a mudança foi de 23% e 20%.</p>

O DLQI foi de  $8 \pm 6,1$  para 200 mg Q2W e  $9,3 \pm 7,3$  para 400 mg Q2W, quando o retratamento foi iniciado. EM comparação com  $12,2 \pm 7,6$  para 200 mg Q2W e  $10,2 \pm 7,3$  para 400 mg Q2W no primeiro tratamento.

No grupo CZP 200 mg Q2W a alteração média de DLQI do baseline para a semana 12 foi de  $-9,7 \pm 6,9$  e  $-8,3 \pm 7,4$  para o período de retratamento, e  $-3,5 \pm 4,9$  a partir do baseline do retratamento.

Para o grupo 400 mg Q2W, esses valores foram de  $-8,2 \pm 8,0$  e  $-7,9 \pm 8,0$ , e  $-7,9 \pm 6,8$ .

Não houve diferença na mediana de PASI na semana 12 do 1º tratamento e semana 12 do retratamento. A diferença mediana foi de 1,25 (IC 95% 0,10–4,40) e 0,20 (IC 95% 0,00–0,70) para CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W respectivamente.

Frequência de EAs: 133 vs 156 vs 125, para placebo, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W ( $p < 0,001$ )

Descontinuação: 5% vs 3% vs 4%, para placebo, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W ( $p < 0,001$ )

CZP – certolizumabe pegol; DLQI - Dermatology Life Quality Index; DM – diferença média; EAs – Eventos adversos; IC – intervalo de confiança; OR – odds ratio; Q2W – a cada duas semanas; RR – risco relativo;



## 1.11 Conclusão

**Está posto que certolizumabe pegol é seguro e eficaz.** Nos estudos primários observa-se que CZP passa a apresentar resposta estatisticamente diferente de placebo já com duas semanas de tratamento. Destaca-se que os benefícios observados com o tratamento com CZP foram mantidos em 48 semanas de tratamento no período duplo cego dos ensaios clínicos e em **três anos no período de extensão dos estudos** (open-label)<sup>77</sup>.

Visto que não existem estudos comparando diretamente certolizumabe pegol, ustequinumabe e secuquinumabe, foram realizadas diversas metanálises em rede tendo como desfechos analisados o PASI 50, PASI 75 e PASI 90, dentre outros. **Foi observado para esses desfechos que, de maneira geral, os biológicos supracitados possuem respostas semelhantes.**

Com relação ao seu perfil de segurança, **CZP apresentou frequência de eventos adversos semelhantes ao placebo nos ensaios clínicos de fase 2 e fase 3.** No estudo CIMPACT<sup>67</sup>, CZP foi comparado a etanercepte, tratamento biológico que apresenta conhecido perfil de segurança e é considerada um padrão em segurança por suas características farmacocinéticas. Nesse estudo, a incidência de eventos adversos foi comparável entre os dois tratamentos, embora a **taxa de descontinuação por eventos adversos tenha sido superior no grupo de pacientes que realizou tratamento com etanercepte (4% vs 1%).** Por fim, a metanálise de Sbidian de 2017<sup>70</sup> e de 2020<sup>60</sup> mostrou que o CZP é o tratamento biológico que apresenta menor risco de eventos adversos totais e eventos adversos graves, realizando análise que mostrou que o CZP foi um dos tratamentos que apresentou melhor relação entre eficácia clínica e perfil de segurança.

Além de sua eficácia comprovada e seu perfil de segurança que apresenta potencial vantagem em relação aos outros tratamentos disponíveis, CZP ainda apresenta outras vantagens que também estão relacionados à configuração da molécula. **A peguilação da molécula implica no aumento de sua meia vida e permite que o CZP penetre mais rapidamente e preferencialmente nos tecidos inflamados e, por impedir que a molécula participe da reciclagem celular pelo receptor FcRN, o CZP permaneça por mais tempo nesses tecidos.** Essa última característica explicaria potencialmente os resultados observados nos estudos de fase 3, em que a re-randomização para placebo levou a uma lenta perda da resposta PASI adquirida com o tratamento. **Além disso, a ausência da porção FC do anticorpo, pode estar relacionada à diminuição do risco de citotoxicidade e tem o potencial de prevenir a transferência de CZP pela placenta durante a gravidez.**

### 3. DOMÍNIO ECONÔMICO

O caso base mostra que **CZP 200mg Q2W** apresenta menor custo e mesma efetividade em relação ao ustequinumabe e secuquinumabe quando o desfecho avaliado é anos de vida ganhos. Quando o desfecho é anos de vida ajustados pela qualidade, observa-se que CZP apresenta menor efetividade, com diferença de apenas 0,09 (em relação ao secuquinumabe) e 0,03 (em relação ao ustequinumabe).

A análise de sensibilidade mostra grande sobreposição de efetividade (medida em QALY) entre os tratamentos. No entanto, CZP possui nuvem de dispersão que indica menor custo total de tratamento, o que sugere que a eficácia seja de fato semelhante entre as tecnologias e o perfil de segurança e custo global sejam os grandes diferenciais entre as três modalidades de tratamento.

A análise de custo por respondedor mostrou que CZP 200mg Q2W apresenta menor custo por respondedor em comparação a secuquinumabe e ustequinumabe.

O caso base da análise de impacto orçamentário mostra que a incorporação de CZP 200mg Q2W tem potencial de apresentar economia financeira ao Sistema Único de Saúde da ordem de até R\$ 148 milhões. Partindo apenas da estimativa do número de pacientes que apresentam menos de 90kg, a economia tem o potencial de atingir o valor de R\$ 89 milhões. A razão para essa economia reside no fato de que CZP 200 mg Q2W apresenta menor custo de tratamento em comparação ao ustequinumabe e secuquinumabe.

#### 3.1 Análise de custo-efetividade

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso do certolizumabe pegol, comparado aos outros medicamentos biológicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave após falha/intolerância a adalimumabe. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report*<sup>78</sup> (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Título</b>	Análise de custo-efetividade do uso de certolizumabe pegol em comparação a secuquinumabe e ustequinumabe para tratamento de psoríase moderada a grave após falha/intolerância ao adalimumabe.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e que falharam ao adalimumabe, <b>com peso inferior a 90kg.</b>
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Secuquinumabe Ustequinumabe (45mg).
<b>Horizonte temporal</b>	Até 5 anos.
<b>Taxa de desconto</b>	5% sobre custos e desfechos clínicos.
<b>Medidas de efetividade</b>	PASI 50, 75 e 90 – QALY.
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos.

<b>Moeda</b>	Real (R\$).
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de estados transicionais do tipo Markov.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise probabilística multivariada.
<b>Premissas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Assume-se que após falha de tratamento com qualquer um dos medicamentos, o paciente passe a receber melhor cuidado de suporte (MCS).</li> <li>2. Assume-se que pacientes em MCS não fazem uso de medicamentos.</li> <li>3. Assume-se que os pacientes realizem auto aplicação dos medicamentos subcutâneos.</li> </ol>

### 3.1.1 População

A população-alvo da análise de custo-efetividade consistiu em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e que apresentaram falha ou intolerância ao adalimumabe. **A população se limita a pacientes que apresentem peso inferior a 90kg e, portanto, fariam uso de CZP na posologia de 200 mg a cada duas semanas.**

### 3.1.2 Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o certolizumabe pegol em comparação aos outros tratamentos biológicos disponíveis no SUS para a segunda etapa de tratamento com biológicos, a saber: ustequinumabe e secuquinumabe.

### 3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade

Os pacientes foram classificados de acordo com as seguintes categorias:

- Respondedores: Pacientes que atingem ao menos a resposta ao PASI 75 durante a fase inicial.
- Não respondedores: pacientes que não atingem PASI 75 durante a fase inicial.

PASI 75 foi selecionado como desfecho para determinação da resposta ao tratamento, visto que é o desfecho primário na maior parte dos ensaios clínicos.

Os resultados da análise foram apresentados com relação a anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade.

### 3.1.4 Modelo escolhido

Assume-se que o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave consista em duas fases: a fase de iniciação e a fase de manutenção. A progressão da fase de iniciação para a de manutenção depende da resposta do paciente ao tratamento. Durante a manutenção, o paciente pode descontinuar o tratamento e passar novamente para a iniciação com um novo tratamento. Em qualquer momento o paciente tem risco de morte. O diagrama do modelo utilizado está apresentado na Figura 8. O modelo teve ciclos de 2 semanas e horizonte temporal *lifetime* no caso base. O impacto da duração do horizonte temporal foi avaliado em análises de cenários.

O paciente entra no modelo na fase de iniciação e se inicia o tratamento com medicamento biológico. A duração do tratamento reflete o tempo até a resposta, que varia de acordo com o medicamento administrado.

O paciente que atinge a resposta ao final da fase de iniciação continua com o tratamento durante a fase de manutenção. Os pacientes continuam na fase de manutenção até descontinuação pela perda de resposta ou morte. Assume-se que respondedores mantenham a mesma resposta PASI do final da fase de iniciação até a descontinuação. Embora o modelo permita que pacientes que descontinuam o tratamento pela perda de resposta sejam elegíveis a linhas subsequentes de tratamento. Na presente análise foi assumido que este paciente passe para o melhor cuidado de suporte.

O melhor cuidado de suporte (MCS) consiste em terapias sistêmicas não biológicas, terapias tópicas, assim como atendimento ambulatorial e hospitalar.

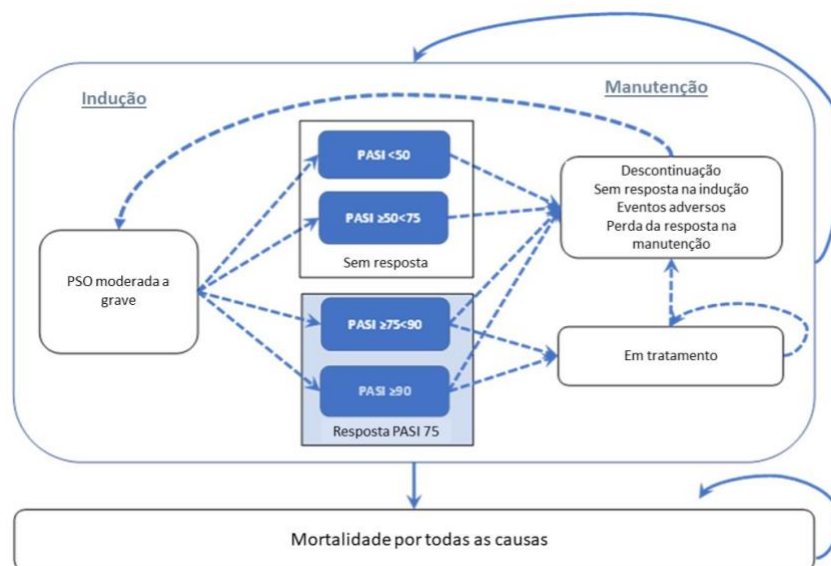


Figura 8. Modelo es estados transicionais.

### 3.1.5 Efeitos

Os dados de eficácia comparativa são provenientes da metanálise de Sawyer et al (2019)<sup>63</sup>. A resposta por tratamento é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Resposta PASI ao tratamento

Tratamento	PASI <50	PASI 50-<75	PASI 75-<90	PASI 90+
<b>CZP 200 mg Q2W</b>	0,171	0,176	0,265	0,388
<b>Secuquinumabe 300mg</b>	0,062	0,100	0,218	0,62000
<b>Ustequinumabe 45mg</b>	0,142	0,160	0,262	0,43600
<b>MCS</b>	0,853	0,093	0,043	0,011

MCS: melhor cuidado de suporte

Os dados de descontinuação na fase inicial são provenientes de metanálise realizada internamente. Devido à escassez de dados sobre a aderência a longo prazo ao tratamento biológico, uma taxa de 20% de descontinuação anual foi assumida para todos os tratamentos de uso contínuo<sup>79</sup>. O resumo da taxa de descontinuação por semana é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Taxa de descontinuação por semana

Tratamento	Fase inicial	Fase de manutenção
CZP 200 mg Q2W	0,005747444	0,004276536
Secuquinumabe 300 mg	0,006605187	0,004276536
Ustequinumabe 45 mg	0,005927220	0,004276536
MCS	0,003889311	0,004276536

MCS: melhor cuidado de suporte

A eficácia do MCS é baseada na resposta a placebo da metanálise de Sawyer et al (2019)<sup>63</sup> e a probabilidade de morte por todas as causas foi baseada na tabua da vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>80</sup>.

### 3.1.6 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS.

### 3.1.7 Custos

#### **Custo de medicamentos**

Os custos unitários dos comparadores são provenientes dos últimos processos de compras de cada medicamento<sup>81</sup>. Assume-se que todos os pacientes realizem a aplicação do medicamento por via subcutânea por conta própria.

Quadro 2. Custo de aquisição dos medicamentos e do tratamento.

Tratamento	Doses 1 ano	Custo unitário	Custo 1º ano	Custo demais anos
<b>Secuquinumabe</b>				
300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.	16	R\$ 1.242,64	R\$ 19.882,24	R\$ 14.911,68
<b>Ustequinumabe</b>				
45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas.	6	R\$ 3.963,63	R\$ 23.781,78	R\$ 15.854,52
<b>Certolizumabe pegol</b>				
Em pacientes com peso corporal $\leq 90$ kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas Semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas.	(3 x 400mg) + 24	R\$ 453,00	R\$ 13.590,00	R\$ 11.778,00

### Custo de monitoramento

Os procedimentos e testes realizados para monitoramento dos pacientes em tratamento, frequência e custos estão apresentados na Tabela 10. Radiografia de tórax e teste para tuberculose são realizados no início do tratamento e depois a cada ano no período de manutenção.

Tabela 10. Custo de monitoramento

Descrição	Custo unitário	Frequência (fase de indução)	Frequência (fase de manutenção)	Fonte
Consulta com dermatologista	R\$ 10,00	2	4	Sigtap
Hemograma	R\$ 4,11	2	4	Sigtap
Ureia	R\$ 1,85	2	4	Sigtap
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	1	1	Sigtap
Teste tuberculínico**	R\$ 16,52	1	1	Banco de preços + Sigtap
Função hepática*	R\$ 8,04	2	4	Sigtap

\* Dosagem de alanina transaminase, aspartato transaminase, fosfatase alcalina e bilirrubina.

\*\* Uma dose de PPD e duas consultas com time de enfermagem para medição.

### Custo adicionais no tratamento

Os custos adicionais considerados são referentes a pacientes que estão em tratamento com medicamentos biológicos e pacientes que estão recebendo melhor cuidado de suporte. Os dados são provenientes do estudo de Fonia et al (2010)<sup>82</sup>.

Tabela 11. Custos adicionais da psoríase.

	Custo unitário	Frequência (dias) – MCS	Frequência (dias) – com biológicos
Atendimento ambulatorial	R\$ 10,00	3,22	3,25
Fototerapia	R\$ 4,00	2,76	0,26

### Tratamento de eventos adversos

Entre as terapias biológicas, os eventos adversos observados foram de pequeno impacto, como infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, dor de cabeça ou reações locais da pele, apresentando também pouco impacto nos custos de um tratamento.

Os eventos adversos graves associados aos produtos biológicos incluem infecções graves, infecções oportunistas, tuberculose e malignidades. A incidência desses eventos adversos graves é muito baixa, com um intervalo entre 0,5-0,7 por 100 pacientes-ano em diferentes ensaios clínicos.

### 3.1.8 Utilidade

Os valores de utilidade utilizadas para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12. Utilidades

	Utilidade
PASI no baseline	0,689
PASI <50	0,690
PASI 50-75	0,833
PASI 75-90	0,858
PASI 90-100	0,892

### 3.1.9 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros, utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

### 3.1.10 Resultados

#### Resultados determinísticos

Os resultados determinísticos (*lifetime*) estão apresentados na Tabela 13. Quando se avalia o desfecho de anos de vida ganhos, os três tratamentos apresentam mesma efetividade. Já em

relação a anos de vida ajustados pela qualidade, observa-se que o tratamento com CZP resulta em piores resultados. No entanto, em um horizonte *lifetime*, a diferença é de apenas 0,09 em relação ao secuquinumabe e 0,03 em relação ao ustequinumabe.

**O tratamento com CZP resulta em menor custo total**, sendo uma diminuição de R\$ 20.317 em média por paciente, em relação ao secuquinumabe e uma diminuição média de R\$ 20.085 por paciente em relação ao ustequinumabe.

Tabela 13. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade

	AV	QALY	Custo	AV incremental	QALY incremental	Custo incremental	RCEI
<b>CZP 200 mg Q2W</b>	15,37	11,74	R\$ 65.454				
Secuquinumabe 300mg	15,37	11,82	R\$ 85.770	0,00	-0,09	-R\$ 20.317	Menor efetividade e menor custo
Ustequinumabe 45mg	15,37	11,77	R\$ 85.539	0,00	-0,03	-R\$ 20.085	Menor efetividade e menor custo

AV – Anos de vida; QALY – anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

### Resultados probabilísticos

A análise de sensibilidade probabilística está apresentada na Figura 9. Observa-se que, assim como discutido nos resultados determinísticos, existe uma similaridade entre a efetividade das tecnologias comparadas. Existe uma diferença no custo total de tratamento com cada um dos medicamentos, com CZP 200 mg apresentando os menores valores.

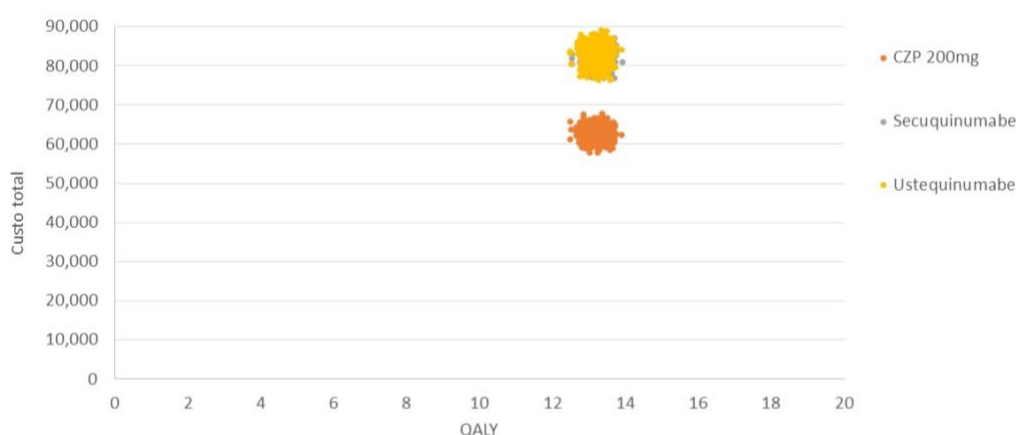


Figura 9. Análise probabilística



### 3.2 Análise de custo por respondedor

Foi realizada análise de custo por resposta dos medicamentos secuquinumabe, ustequinumabe e certolizumabe pegol 200mg). Para isso foi calculado o número necessário tratar (NNT) em relação ao desfecho PASI 75, com base no *odds ratio* desse desfecho resultante da metanálise realizada e o custo considerado foi apenas o custo de aquisição dos medicamentos no primeiro ano de tratamento (Quadro 2). Os resultados do custo, ou seja, o quanto é pago para que haja um paciente que responda ao tratamento com relação ao desfecho PASI 75, estão apresentados na Tabela 14. **O certolizumabe pegol na posologia de 200mg apresenta o menor custo por respondedor dentre os tratamentos disponíveis.**

Tabela 14. Custo por respondedor em um ano para o desfecho PASI 75.

	NNT	Custo/ano 1	Custo/ demais anos	CPR ano 1	CPR demais anos
CZP 200	1,35	R\$ 13.590	R\$ 11.778	R\$ 18.347	R\$ 15.900
Secuquinumabe	1,24	R\$ 19.882	R\$ 14.912	R\$ 24.654	R\$ 18.490
Ustequinumabe	1,4	R\$ 23.782	R\$ 15.855	R\$ 33.294	R\$ 22.196

### 3.3 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação certolizumabe pegol no SUS. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR<sup>83</sup>. Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 10.

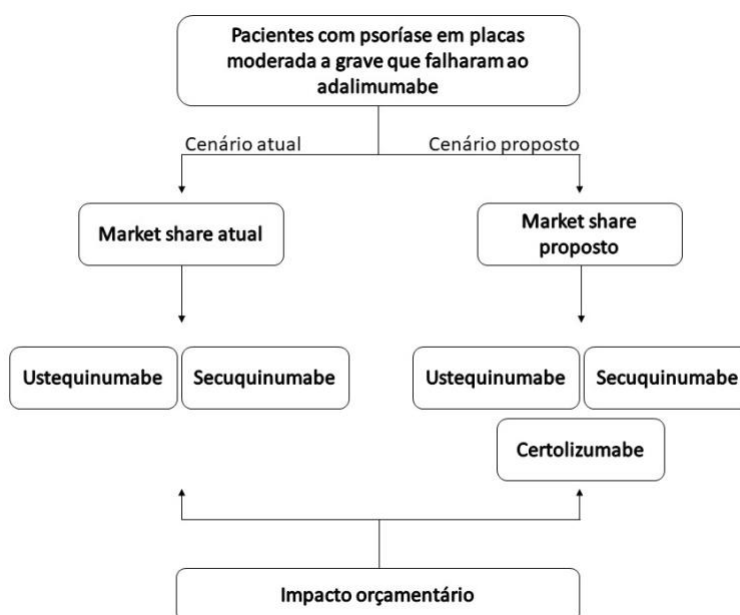


Figura 10. Esquema da análise de impacto orçamentário.

### 3.3.1 População

A população da análise foi formada por pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ou apresentaram intolerância ao adalimumabe (medicamento biológico usado na 1ª etapa após falha/intolerância a tratamentos não biológicos). A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento em 2ª etapa com medicamentos biológicos partiu da projeção da população brasileira do IBGE<sup>84</sup>, ao qual foi aplicada a taxa de 77%<sup>85</sup>, correspondente ao número de pessoas atendidas pelo SUS.

Foi aplicada a taxa de 1,31% correspondente à prevalência de psoríase na população brasileira estimada pelo Sociedade Brasileira de Dermatologia<sup>86</sup>, a taxa de 16,73% relativa à proporção de pacientes que apresenta psoríase de grau moderado a grave<sup>13</sup>, a proporção de pacientes que realizam tratamento com medicamentos biológicos (67%)<sup>87</sup> e a proporção de pacientes que falham ao adalimumabe (38%)<sup>88</sup> (Tabela 15).

No caso base, assume-se que 100% dos pacientes que apresentem psoríase em placas e tenham apresentado falha terapêutica/intolerância ao adalimumabe sejam elegíveis ao tratamento com CZP 200 mg Q2W. Foi feita análise de cenário utilizando dados do estudo CIMPASI em que a população com peso menor de 90kg corresponde a 60% da população<sup>88</sup>.

Tabela 15. População elegível ao tratamento

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Número de pacientes</b>	91.119	91.705	92.267	92.804	93.317

### 3.3.2 Dinâmica de mercado

O *market share* entre medicamentos biológicos de 2ª etapa de tratamento foi estimado a partir da expectativa de difusão do certolizumabe pegol. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir (Tabela 16).

Tabela 16. Market share utilizado no caso base

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>					
Certolizumabe pegol 200 mg	0%	0%	0%	0%	0%
Secuquinumabe 300mg	50%	50%	50%	50%	50%
Ustequinumabe 45mg	50%	50%	50%	50%	50%
<b>Cenário proposto</b>					
Certolizumabe pegol 200 mg	5%	10%	15%	20%	25%
Secuquinumabe 300mg	47,50%	45,00%	42,50%	40,00%	37,50%
Ustequinumabe 45mg	47,50%	45,00%	42,50%	40,00%	37,50%

### 3.3.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

### 3.3.4 Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do SUS.

### 3.3.5 Custos

Nessa análise de impacto orçamentário foram considerados os valores de aquisição de medicamentos (Quadro 2). Os custos adicionais foram aplicados da mesma maneira entre todos os comparadores e por isso não impactaram os resultados.

### 3.3.6 Descontinuação

Os dados de utilização encontram-se apresentados a seguir (Tabela 17)<sup>79</sup>.

Tabela 17. Taxa de descontinuação

	Primeiro trimestre	Outros trimestres (por trimestre)
Certolizumabe pegol 200 mg	7,80%	5,00%
Ustequinumabe 45 mg	7,80%	5,00%
Secuquinumabe 300 mg	9,10%	5,00%

### 3.3.7 Suposições

1. Assume-se que pacientes utilizando os biológicos em questão não façam uso de outros medicamentos biológicos concomitantemente.
2. Assume-se no caso base que todos os pacientes sejam elegíveis ao tratamento com CZP 200mg Q2W.

### 3.3.8 Resultados

#### **Resultados caso-base**

Utilizando os dados do caso base, observa-se que a incorporação de CZP 200mg Q2W no SUS para a população em questão tem **potencial de apresentar economia financeira que pode chegar a R\$ 148 milhões** no último ano de análise (Figura 11 e Tabela 18).

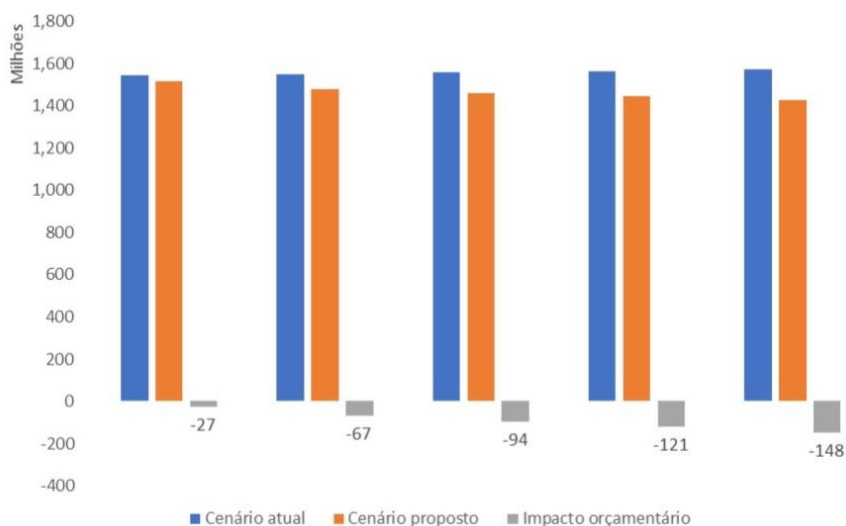


Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base.

Tabela 18. Impacto orçamentário do caso-base (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>	1.543.686.753	1.546.837.525	1.556.188.419	1.565.138.176	1.573.674.844
<b>Cenário proposto</b>	1.516.978.220	1.479.486.270	1.461.890.706	1.443.902.889	1.425.252.470
<b>Impacto orçamentário</b>	-26.708.533	-67.351.256	-94.297.713	-121.235.287	-148.422.374

### Resultados – análise de cenários

Visto que não é realista considerar que 100% da população seja elegível ao tratamento com CZP 200mg Q2W, ou seja, que toda a população apresente peso inferior a 90kg, foram utilizados dados do ensaio clínico CIMPASI em que se observa que 60% da população avaliada apresentava peso inferior a 90kg. Nesse cenário há uma diminuição no número de pacientes elegíveis na análise, de acordo com a Tabela 19.

Tabela 19. População elegível ao tratamento – análise de cenários 1.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível ao tratamento com menos de 90kg	54.672	55.023	55.360	55.683	55.990

De acordo com esse número de pacientes com menos de 90kg, partindo da mesma proposta de market share do caso base, os resultados de impacto orçamentário encontram-se apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Impacto orçamentário da análise de cenários 1 (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>	926.218.472	928.100.645	933.714.002	939.093.097	944.194.203
<b>Cenário proposto</b>	910.193.242	887.691.707	877.135.078	866.349.119	855.145.881
<b>Impacto orçamentário</b>	-16.025.231	- 40.408.939	- 56.578.925	- 72.743.978	- 89.048.323

Foi realizada também análise de cenário utilizando a população elegível calculado no relatório da CONITEC de 2018 (Tabela 21). A incorporação de CZP no SUS para a população em questão tem potencial de apresentar economia financeira que pode chegar a quase R\$ 10 milhões no último ano de análise (Tabela 22).

Tabela 21. População elegível ao tratamento – análise de cenários 2.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível ao tratamento com biológicos	7.096	7.744	8.152	8.559	9.087
Pacientes que apresentam falha ao adalimumabe	2.696	2.943	3.098	3.252	3.453

Tabela 22. Impacto orçamentário da análise de cenários 2 (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>	45.673.928	50.621.757	52.837.086	55.425.958	59.012.761
<b>Cenário proposto</b>	44.883.688	47.799.311	49.024.761	50.519.508	52.612.531
<b>Impacto orçamentário</b>	- 790.240	- 2.822.446	- 3.812.325	- 4.906.450	- 6.400.231

### 3. RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

O certolizumabe pegol (CZP) é um fragmento FAB (fragmento de ligação do antígeno) humanizado do anticorpo IgG, com especificidade para o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) humano, peguilhado, monovalente e sem o fragmento Fc.

Embora também seja um inibidor de fator de necrose tumoral alfa, a conformação da molécula por ser peguilhada, não apresentar o fragmento Fc e ser monovalente apresenta diversas vantagens farmacocinéticas e biológicas. Dentre as vantagens destaca-se o aumento da meia vida da molécula e aumento da biodisponibilidade no tecido inflamado por ser peguilhada; a tendência de não realizar ligações entre mais de um TNF- $\alpha$ , potencialmente formando menos anticorpos anti-droga por ser monovalente. Por fim, por não apresentar a porção Fc, o CZP não participa da reciclagem celular através da proteína FcRn, aumentando a permanência e ação do fármaco no tecido inflamado, não participa da fixação do complemento, bem como a citotoxicidade dependente de anticorpo e, além disso, o CZP não participa da transferência placentária, no último trimestre, mediada pelo receptor FcRn

O aumento da meia vida do CZP corrobora com o fato de que se observa uma resposta em longo prazo em pacientes com psoríase em placas, como observado nos ensaios clínicos CIMPASI e CIMPACT, em que a resposta ao tratamento se manteve na semana 48 de análise, bem como nos três anos do período de extensão dos estudos<sup>77</sup>.

**De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), 45,8% dos nascimentos ocorridos entre 2000 e 2005 não foram planejados, número que vem aumentando ao longo dos anos<sup>89</sup>. Estima-se também que 50% das mulheres jovens com quatro filhos ou mais não os planejaram<sup>89</sup>. Tais dados permitem entender a magnitude da necessidade de haver uma opção de tratamento segura para a utilização de mulheres em idade fértil. Dentre os biológicos disponíveis para a indicação analisada, CZP é o único com evidências sugerindo segurança para esse perfil populacional.** Nesse sentido, CZP é o único inibidor de TNF $\alpha$  a realizar estudo clínico de farmacocinética aprovado por EMA e FDA: CRIB e CRADLE, demonstrando nula ou mínima transferência da molécula via placenta ou lactação<sup>38,39</sup>.

Os dados de ensaios clínicos permitem observar que CZP é eficaz na melhora dos sintomas da psoríase em placas medidos principalmente pelo PASI 75 e PASI 90, sendo que tais dados são corroborados por estudos de vida real. Além disso, o CZP apresenta perfil de segurança adequado, sendo apontado como o tratamento que apresenta melhor relação entre eficácia e segurança em comparação aos outros tratamentos disponíveis.

Por fim, percebe-se pela análise de custo efetividade e custo por respondedor, que os tratamentos avaliados apresentam resultados clínicos muito semelhantes. A diferença principal reside no custo total do tratamento, sendo que CZP 200mg apresenta custo total inferior comparado ao secuquinumabe e ustequinumabe.

O certolizumabe pegol já se encontra incorporado pelo SUS nas seguintes indicações: artrite reumatoide (2012), espondiloartrite axial (2017) (radiográfica e não radiográfica), doença de Crohn (2016) e artrite psoriásica (2019).

Visto que pacientes com psoríase em placas apresentam maior risco de desenvolvimento de comorbidades, como doença inflamatória intestinal<sup>21,22,90</sup> e que de 10 a 30% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriásica<sup>23</sup>, é importante salientar **CZP é opção de tratamento para essas indicações já incorporada no SUS**. Além disso, o uso de CZP levaria a uma economia adicional uma vez que outros biológicos (como por exemplo: adalimumabe e infliximabe) tem uma dose maior para tratamento de doença de Crohn<sup>91,92</sup>.

Recomenda-se a incorporação de certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ao tratamento com adalimumabe. Essa recomendação está embasada nos seguintes aspectos:

- estudos de elevada qualidade de evidência mostrando:
  - eficácia semelhante entre os tratamentos já disponibilizados;
  - perfil de segurança superior comparado aos tratamentos disponíveis;
  - único medicamento biológico único medicamento biológico com estudos de farmacocinética em gestantes e lactantes para avaliar a transferência placentária e via lactação;
- potencial gerador de economia financeira ao SUS

## 4.REFERÊNCIAS

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2:16082. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201682>
2. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2003;361:1197–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603129546>
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361:496–509. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0804595>
4. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20:1475. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1475>
5. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* [Internet]. 1994;94:202–9. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/117308>
6. Reich K, Blauvelt A, Girolomoni G. INTERLEUKIN-23 IN PSORIASIS: INTEGRATING NEW THERAPIES IN THE CURRENT TREATMENT LANDSCAPE. *Eur Med J* [Internet]. 2018; Available from: <https://emj.europeanmedical-group.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Interleukin-23-in-Psoriasis-Integrating-New-Therapies-in-the-Current-Treatment-Landscape.pdf>
7. Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep* [Internet]. 2009 [cited 2019 Sep 16];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948750>
8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Psoríase.pdf> acessado em 23 de setembro de 2020.
9. Raychaudhuri S, Farber E. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2001;15:16–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x>
10. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133:377–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1536098X>
11. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005;64:ii18–23. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2004.033217>
12. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2011;303:1–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-010-1080-1>
13. Vanderpuye-Orgle J, Zhao Y, Lu J, Shrestha A, Sexton A, Seabury S, et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;72:961-967.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215013389>
14. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, Kasapoglu Gunal E, Dogru A, Bayindir O, et al. The impact of having family history of psoriasis or psoriatic arthritis on psoriatic disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23836>
15. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 16];102:18–20. Available from:



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30566552>
16. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, Hanestad BR. The burden of psoriasis: A study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2000;43:803–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962200306673>
  17. Organização Mundial da Saúde. Global report on PSORIASIS. Genebra; 2016.
  18. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase [Internet]. Brasília; 2019 [cited 2019 Sep 16]. Available from: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-conjunta-n-10-de-6-de-setembro-de-2019-215565462>
  19. CONITEC. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2019 Sep 16]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Biologicos\\_Psoríase.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf)
  20. Gisondi P. The multidimensional burden of psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018;179:13–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.16686>
  21. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2008;19:5–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630701364768>
  22. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015;90:9–20. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962015000100009&lng=en&tIng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000100009&lng=en&tIng=en)
  23. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2010;24:31–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x>
  24. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010. Seattle: IHME; 2012.
  25. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1999;41:401–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096229970112X>
  26. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* [Internet]. 2001 [cited 2019 Sep 16];137:280–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11255325>
  27. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 16];132:236–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888360>
  28. Fortune DG, Main CJ, O’Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* [Internet]. 1997 [cited 2019 Sep 16];137:755–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9415236>
  29. Graham C, McBride D, Miles L, Kneidl J, Mollon P. Estimation of Indirect (Work-Related Productivity) Costs Associated With Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis In Germany. *Value Heal* [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 16];18:A419. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515026236>
  30. Brezinski EA, Dhillon JS, Armstrong AW. Economic Burden of Psoriasis in the United States. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2015;151:651. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2014.3593>

31. Pilon D, Teeple A, Zhdanova M, Ladouceur M, Ching Cheung H, Muser E, et al. The economic burden of psoriasis with high comorbidity among privately insured patients in the United States. *J Med Econ* [Internet]. 2019;22:196–203. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1557201>
32. Veronese FM, Mero A. The Impact of PEGylation on Biological Therapies. *BioDrugs* [Internet]. 2008;22:315–29. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00063030-200822050-00004>
33. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2001;40:539–51. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200140070-00005>
34. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007 [cited 2019 Sep 16];13:1323–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636564>
35. Levy RA, Guzman R, Castañeda-Hernández G, Martínez-Vázquez M, Damian G, Cara C. Biology of anti-TNF agents in immune-mediated inflammatory diseases: therapeutic implications. *Immunotherapy* [Internet]. 2016;8:1427–36. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2016-0067>
36. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* [Internet]. 2003;21:3365–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X03003347>
37. Brown D, Nesbitt A, Stephens S, Foulkes R. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF PEGylated Fab' fragment in rats. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007;13:656. Available from: [https://academic.oup.com/ibdjournal/article/13/suppl\\_5/656/4653215](https://academic.oup.com/ibdjournal/article/13/suppl_5/656/4653215)
38. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018;77:228–33. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
39. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76:1890–6. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211384>
40. Karsten CM, Köhl J. The immunoglobulin, IgG Fc receptor and complement triangle in autoimmune diseases. *Immunobiology* [Internet]. 2012;217:1067–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298512001799>
41. Pierri CL, Bossis F, Punzi G, De Grassi A, Cetrone M, Parisi G, et al. Molecular modeling of antibodies for the treatment of TNF  $\alpha$  -related immunological diseases. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2016;4:e00197. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/prp2.197>
42. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125:S41–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909014651>
43. Nimmerjahn F, Ravetch J V. Fc-Receptors as Regulators of Immunity. *Adv Immunol* [Internet]. 2007;96:179–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065277607960058>
44. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs* [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 16];2:137–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190560>
45. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SPL, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organisation: Pregnancy and

- Pediatrics. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106:214–23. Available from: <http://journals.lww.com/00000434-201102000-00007>
46. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Brief Report: Miscarriages in Female Rheumatoid Arthritis Patients: Associations With Serologic Findings, Disease Activity, and Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015;67:1738–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39137>
  47. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* [Internet]. 2015;42:1376–82. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.140583>
  48. Kurizky PS, Ferreira C de C, Nogueira LSC, Mota LMH da. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015;90:367–75. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962015000300367&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000300367&lng=en&tlng=en)
  49. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of Anti-TNF Agents During Pregnancy and Breastfeeding in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108:1426–38. Available from: <http://journals.lww.com/00000434-201309000-00009>
  50. Simister NE, Story CM, Chen H-L, Hunt JS. An IgG-transporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. *Eur J Immunol* [Internet]. 1996;26:1527–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.1830260718>
  51. Lacroix BD, Parker GL. S1029 Dosing With Certolizumab Pegol (CZP) 200 Mg Every 2 Weeks (Q2w) Provides Higher Plasma Trough Concentrations Than 400 Mg Every 4 Weeks (Q4w). *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138:S-163-S-164. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510607494>
  52. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2018;70:1399–407. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40508>
  53. Brasil/ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
  54. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
  55. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
  56. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  57. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
  58. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34.
  59. JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Reviewer’s manual. Appendix 3.3: JBI Critical appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies). 2019.

60. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;1:CD011535.
61. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:73–86.
62. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LA, Apol ED, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2020;1–50.
63. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* [Internet]. 2019;14. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85070662198&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0220868&partnerID=40&md5=3ffe7f36736183f2cbd83f77df780a49>
64. Carubbi F, Fianza R, Palmieri M, Ventura A, Tambone S, Cipriani P, et al. Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat*. 2019;1–6.
65. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:546–52.
66. Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis*. 2018;101:5–9.
67. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:266-276.e5.
68. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:302-314.e6.
69. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:383–94.
70. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.
71. Dattola A, Cannizzaro MV, Mazzeo M, Bianchi L. Certolizumab Pegol in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Preliminary Real-Life Data. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:485–92.
72. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, et al. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2015;38:869–88. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84942372118&doi=10.1007%2Fs40264-015-0336-2&partnerID=40&md5=2af0c18ae7592ad05f2c8b542cc6856e>
73. Reich K, Ortonne J-P, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab

- pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167:180–90.
74. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta574/chapter/1-Recommendations>
  75. Scottish Medicines Consortium - SMC. Certolizumab pegol (Cimzia®) is accepted for restricted use within NHSScotland. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/certolizumab-pegol-cimzia-fullsubmission-smc2132/>
  76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Certolizumab pegol [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/certolizumab-pegol-19>
  77. Gordon K et al. Certolizumab Pegol for Treatment of Plaque Psoriasis: Pooled Three-Year Efficacy Outcomes from the Intent-to-Treat Population of Two Phase 3 Trials (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Abstr Present EADV 2019*. 2019;9-13 Octob.
  78. 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.
  79. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2006;10. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta10460/>
  80. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 26]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
  81. Imprensa Nacional. Diário Oficial da União [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 26]. Available from: <http://www.in.gov.br/web/guest/inicio#>
  82. Fonia A, Jackson K, LeReun C, Grant DM, Barker JNWN, Smith CH. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010;163:807–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2010.09944.x>
  83. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014;17:5–14.
  84. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
  85. ANS. TabNet Linux 2.7: Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais.
  86. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) realiza pesquisa inédita na América do Sul [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <http://www.sbd.org.br/psoriasetemtratamento/noticias/informe-se/sociedade-brasileira-de-dermatologia-sbd-realiza-pesquisa-inedita-na-america-do-sul/>
  87. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 [cited 2019 Nov 4];159:513–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x>
  88. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 4];17:29–51.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40268-016-0152-x>

89. Coelho E de AC, Andrade ML de S, Vitoriano LVT, Souza J de J, Silva DO da, Gusmão MEN, et al. Associação entre gravidez não planejada e o contexto socioeconômico de mulheres em área da Estratégia Saúde da Família. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2012;25:415–22. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002012000300015&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000300015&lng=pt&tlng=pt)
90. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2018;154:1417. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2018.3631>
91. Adalimumabe, bula do produto [Internet]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp)
92. Infliximabe, bula do produto [Internet]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp)
93. Certolizumabe pegol, do produto [Internet]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp)
94. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Croh [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_14\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Croh\\_n\\_28\\_11\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Croh_n_28_11_2017.pdf). Acessado em 23 de setembro de 2020.

# 5. APÊNDICES

## APÊNDICE I – Estratégias de buscas

PubMed – Atualizado dia 30/03/2020.

#1	"Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]	51.505
#2	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab]	929
#1 AND #2	((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]))) AND ((("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab]))	237

#1	"Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]	53.488
#2	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab] OR CDP870[tiab] OR "CDP 870"[tiab]	1.258
#1 AND #2	((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]))) AND ((("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab]))	266

Scopus

#1	TITLE-ABS-KEY ("Psoriasis" OR "plaque psoriasis" OR psoria*)	80.222
#2	TITLE-ABS-KEY ("Certolizumab Pegol" OR "Certolizumab-Pegol" OR certolizumab OR cimzia)	4.864
#1 AND #2	(TITLE-ABS-KEY ("Psoriasis" OR "plaque psoriasis" OR psoria*)) AND (TITLE-ABS-KEY ("Certolizumab Pegol" OR "Certolizumab-Pegol" OR certolizumab OR cimzia))	1.220

Cochrane Library

#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3.206
#2	Psoriasis	7.581
#3	(Plaque psoriasis)	3.136
#4	#1 OR #2 OR #3	7.826
#5	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	167
#6	(Certolizumab pegol)	593
#7	Certolizumab	668
#8	Cimzia	51
#9	(CDP 870)	7
#10	(CDP870)	60
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #8 OR #9 OR #10	672
	#4 AND #11	108

Lilacs

#1	("psoriasis") OR ("Plaque psoriasis") [Palavras] and ("CERTOLIZUMAB PEGOL" OR "CERTOLIZUMABE") OR "CIMZIA" [Palavras]	2
----	---	---

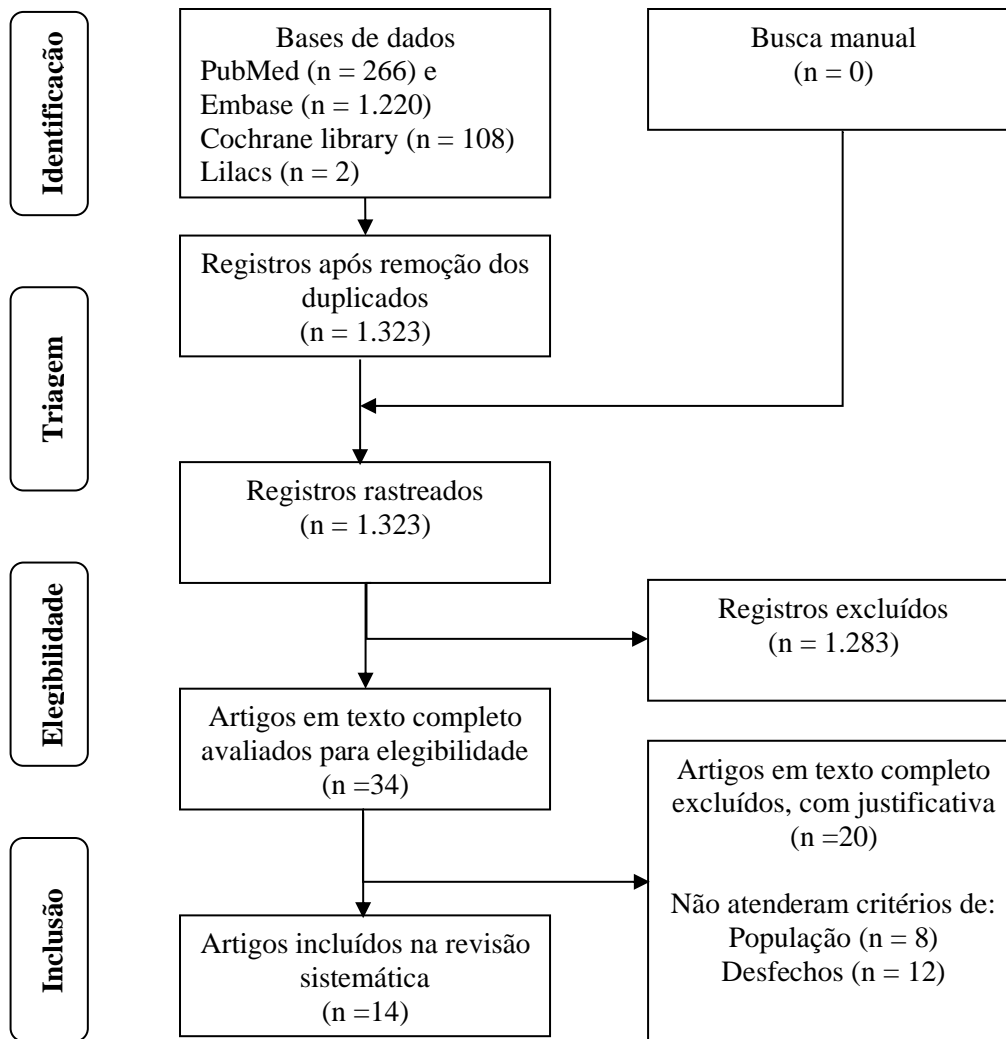
## Apêndice II – Busca de recomendações de agências de ATS

Agência de ATS	<i>Registros encontrados</i>	<i>Registros selecionados</i>
<b>CADTH</b>	40	1
<b>IQWiG</b>	8	0
<b>NICE</b>	36	1
<b>PABC</b>	0	0
<b>SBU</b>	0	0
<b>SIGN</b>	1	0
<b>SMC</b>	7	1

**CADTH** – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; **IQWiG** – *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; **NICE** – *The National Institute for Health and Care Excellence*; **PABC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; **SBU** – *Swedish Council on Health Technology Assessment*; **SIGN** – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; **SMC** – *Scottish Medicine Consortium*.



## APÊNDICE III – Processo de seleção de estudos



## PÊNDE IV – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Estudo (Autor, ano)	Título	Razão para exclusão
<b>Bonafede et al., 2012</b>	Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Deepak et al., 2013</b>	Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Maneiro et al., 2013</b>	Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune mediated inflammatory conditions systematic review and meta-analysis	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Behrens et al., 2015</b>	Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Clowse et al., 2015</b>	Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Ballegaard et al., 2018</b>	Trial characteristics as contextual factors when evaluating targeted therapies in patients with psoriatic disease: a meta-epidemiologic study	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Gorelick et al., 2019</b>	Understanding treatment preferences in patients with moderate to severe plaque psoriasis in the USA: results from a cross-sectional patient survey	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Waljee et al., 2019</b>	Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$ therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
<b>Lesuis et al., 2012</b>	Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Abbott et al., 2015</b>	Tumour necrosis factor- $\alpha$ inhibitor therapy in chronic physical illness: a systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Mariette et al., 2015</b>	The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Bröms et al., 2016</b>	Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Guinard et al., 2016</b>	Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Accortt et al., 2017</b>	Retrospective analysis to describe associations between tumor necrosis factor alpha inhibitors and COPD-related hospitalizations	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Armstrong et al., 2017</b>	Under-treatment of patients with moderate to severe psoriasis in the united states: analysis of medication usage with health plan data	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Wolf et al., 2017</b>	Clinical outcomes associated with switching or discontinuation from anti-tnf inhibitors for nonmedical reasons	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Ogdie et al., 2018</b>	Risk of incident liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: a population-based study	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Salame et al., 2019</b>	Comparison of physical and mental functioning among moderate-to-severe psoriasis patients on biologic versus oral therapy	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Snast et al., 2019</b>	Active tuberculosis in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a systematic review	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
<b>Li et al., 2020</b>	Comparative risk of serious infections among realworld users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)