

Parecer Técnico-Científico

TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha

ORIGIN
H E A L T H

Eli Lilly

Projeto nº 02.10.0793
14 de março de 2024

Parecer Técnico-Científico

TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de TALTZ® (ixequizumabe), conforme solicitação da Eli Lilly, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Março de 2024

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Eli Lilly.

AUTORES: Tayná Valerio¹, Leticia Dias², Gabriel Marasco³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Clarice Origassa⁵, Juliana Caram⁶ e Aline Antonace⁷

¹ Farmacêutica, analista de Medicina Baseada em Evidências na ORIGIN Health;

² Farmacêutica, Evidence-Based Medicine *lead* na ORIGIN Health.

³ Biomédico, Economic Modelling *lead* na ORIGIN Health.

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁵ Biomédica, Medical Affair Professional na Eli Lilly.

⁶ Administradora, analista de Acesso Estratégico na Eli Lilly.

⁷ Nutricionista, gerente de Acesso Estratégico na Eli Lilly.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A artrite psoriásica impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), além de causar importante impacto econômico e em termos de produtividade, principalmente quando não há controle adequado dos sintomas da doença. No contexto do Sistema único de Saúde (SUS), pacientes com artrite psoriásica com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico em primeira linha, podem trocar para outro biológico listado em primeira linha ou ainda iniciar o uso de um biológico ou tofacitinibe exclusivo da segunda etapa de biológicos. Assim, tais pacientes podem ser tratados com adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol ou tofacitinibe. Apesar da disponibilidade de biológicos, sabe-se que alguns deles, como adalimumabe, infliximabe, etanercepte e certolizumabe pegol, podem apresentar ineficácia primária e falta de tolerabilidade em longo prazo em 57% e 28% dos pacientes com artrite psoriásica, respectivamente. Além disso, é importante que o tratamento da artrite psoriásica seja individualizado, considerando as preferências do paciente, a atividade da doença o uso de terapias prévias, fatores prognósticos e comorbidades. Nesse cenário, existe uma necessidade médica não atendida no SUS de disponibilidade de terapias biológicas diversas de forma a se adequar a individualidade de cada paciente.

Título/pergunta: O uso de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe?

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

População-alvo: Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha.

Tecnologia: TALTZ® (ixequizumabe).

Comparadores: Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe .

Local de utilização da tecnologia: Ambulatorial.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Taltz® (ixequizumabe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2018), do Canadá (2018), da Escócia (2018) e do Reino Unido (2018) para o tratamento da artrite psoriásica.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até dezembro de 2023 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise. Em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lu *et al.*, 2019, o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg, certolizumabe pegol e tofacitinibe para *American College of Rheumatology* (ACR) 20. Entretanto, para *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 75, o uso de ixequizumabe levou a maior chance de alcançar esse desfecho que tofacitinibe, não diferindo significativamente das demais comparações. Em outra revisão, o uso de ixequizumabe levou a maior probabilidade de alcançar os desfechos PASI que secuquinumabe 150 mg, secuquinumabe 150 mg sem dose inicial, certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg, adalimumabe 40 mg, golimumabe 50 mg, tofacitinibe 5 mg e etanercepte 25

mg para os desfechos PASI75, PASI 90 e PASI100. A última revisão sistemática com meta-análise avaliou as 17 exclusivamente desfechos reportados pelos pacientes. Para o *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), que avalia incapacidade, ixequizumabe apresentou uma redução média significativamente maior que secuquinumabe 150 mg. Ainda, ixequizumabe foi estatisticamente similar aos comparadores para o componente mental do *36-Item Short Form Survey* (SF-36). Para o componente físico desse instrumento, ixequizumabe apresentou resultados significativamente superior a tofacitinibe 5 mg, secuquinumabe 150 mg e 150 mg sem dose inicial.

Qualidade da evidência:

Versus adalimumabe

ACR20	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Versus etanercepte

ACR20	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Versus golimumabe

ACR20	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Versus infliximabe

ACR20	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Versus secuquinumabe

ACR20	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Síntese de informações econômicas: Considerando os resultados de metanálises em rede com comparações indiretas de MMCD biológicos já incorporados para o tratamento de artrite

psoríase ativa, demonstram que não há diferenças estatisticamente significativas entre Taltz® (ixequizumabe) e os demais tratamentos para os desfechos de interesse em artrite psoríase. Com base nos resultados apresentados, uma análise de custo-minimização entre Taltz® (ixequizumabe) e os MMCD biológicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríase ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha, foi desenvolvida. Os resultados demonstram que Taltz® (ixequizumabe) estaria relacionado a uma economia de recursos frente a infliximabe e secuquinumabe. Em relação aos outros comparadores apresenta um incremento de custos. Além disso, uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de Taltz® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoríase ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha no SUS. A população elegível ao uso de Taltz® (ixequizumabe) foi estimada por demanda aferida. Foi realizada uma análise no DATASUS para contabilizar o número de pacientes únicos recebendo dispensações de adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e tofacetinibe, de 2019 a 2023. A estimativa de impacto orçamentário do cenário base é de R\$ 1,75 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 26,24 milhões. Já para o cenário alternativo, o resultado do cenário alternativo é de R\$ 1,35 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 21,11 milhões.

Considerações finais: O uso de ixequizumabe mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com artrite psoríase ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	10
Lista de tabelas	12
Lista de figuras	14
1. Contexto.....	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Identificação da proposta.....	15
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	17
2.1. Visão geral	17
2.2. Epidemiologia.....	18
2.3. Manifestações clínicas.....	18
2.4. Fisiopatologia	20
2.5. Diagnóstico.....	22
2.5.1. Gravidade da doença.....	24
2.6. Impacto da doença.....	25
2.7. Tratamento.....	26
2.8. Necessidades médicas não atendidas.....	28
3. Descrição da tecnologia proposta.....	30
3.1. Posologia e modo de administração	31
3.2. Mecanismo de ação	31
3.3. Informações de mercado	31
3.4. Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	31
3.5. Posicionamento da tecnologia no cenário atual	32
4. Descrição das tecnologias alternativas	34
5. Evidências científicas.....	36
5.1. Questão do Estudo	36
5.1.1. Intervenção	36
5.1.2. População	37

5.1.3.	Comparação	37
5.2.	Estratégia de busca	37
5.2.1.	Fontes de dados	37
5.2.2.	Vocabulário controlado	38
5.3.	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	42
5.4.	Seleção e extração.....	42
5.4.1.	Avaliação do risco de viés.....	43
5.4.2.	Qualidade da evidência	43
5.5.	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	44
5.5.1.	Descrição dos estudos selecionados	45
5.5.2.	Análise da qualidade da evidência	62
6.	Avaliação Econômica.....	66
6.1	Introdução	66
6.2	Métodos	67
6.2.1	População alvo	67
6.2.2	Intervenção	67
6.2.3	Comparadores.....	67
6.2.4	Desfechos considerados no modelo	68
6.2.5	Modelo econômico	68
6.2.6	Perspectiva	69
6.2.7	Horizonte temporal	69
6.2.8	Taxa de desconto	69
6.2.9	Dados de custo	69
6.2.10	Análise de cenários.....	71
6.3	Resultados	71
6.3.1	Análise de custo-minimização.....	71
6.3.2	Análise de cenários.....	72
7.	Impacto orçamentário.....	73
7.1	Introdução	73
7.2	Métodos	73
7.2.1	Intervenção	73
7.2.2	Comparadores.....	74
7.2.3	Perspectiva	74
7.2.4	Horizonte temporal	74

7.2.5	Dados de custo	74
7.2.6	População alvo	75
7.2.7	Market-share.....	76
7.3	Resultados	78
7.3.1	Impacto orçamentário – cenário base	78
7.3.2	Impacto orçamentário – cenário alternativo	78
8.	Considerações finais.....	79
9.	Referências bibliográficas	81
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – TALTZ®		88
ANEXO 2. PREÇO - TALTZ®		89
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		90
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		91
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		103
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		104
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		116

Lista de siglas e abreviações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINES	Antiinflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency;</i>
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
DAPSA	<i>Disease Activity in Psoriatic Arthritis</i>
DAS-28	<i>28-joint Disease Activity Score</i>
EAs	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLS	Células sinoviais semelhantes a fibroblastos
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IgG4	Anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4
IL	Interleucina
JAK	<i>Janus quinase</i>
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LEI	<i>Leeds Enthesitis Index</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MMCD	Medicamento modificador do curso da doença
MMCDbio	Medicamento modificador do curso da doença biológicos
MMCDsae	Medicamento modificador do curso da doença alvo específico
MTX	Metotrexato
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OR *Odds ratio*

PASI *Psoriasis Area Severity Index*

PBAC *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PCDT *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas*

QVRS *Qualidade de vida relacionada à saúde*

RANK *Receptor ativador de NF-κB*

RoB 2.0 *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0*

ROBINS-1 *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*

RR *Risco relativo*

SF-36 *36-Item Short Form Survey*

SIA *Sistema de Informação Ambulatorial*

SMC *Scottish Medicines Consortium*

SUS *Sistema Único de Saúde*

Th17 *Linfócitos T auxiliares 17*

TNF *Fator de necrose tumoral*

vdH-S *Escore van der Heijde–Sharp*

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação da artrite psoriásica.....	19
Tabela 2. Manifestações clínicas que podem ocorrer em associação artrite psoriásica.	23
Tabela 3. Categoria e pontuação do critério CASPAR.	23
Tabela 4. Registro Taltz® (ixequizumabe) pela ANVISA.	30
Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.	32
Tabela 6. Características dos medicamentos recomendados.	34
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.	36
Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.	39
Tabela 9. Estratégias de busca.	41
Tabela 10. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	43
Tabela 11. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ...	44
Tabela 12. Principais estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas e meta-análise). ...	46
Tabela 13. Desfechos de eficácia.	54
Tabela 14. Desfechos de segurança.	54
Tabela 15. ACR.	56
Tabela 16. Escore VdH-S.....	57
Tabela 17. PASI.....	58
Tabela 18. EAs graves.....	59
Tabela 19. HAQ-DI.....	60
Tabela 20. Componente mental do SF-36.....	61
Tabela 21. Componente físico do SF-36.....	61
Tabela 22. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> adalimumabe).....	62
Tabela 23. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> etanercepte).....	63
Tabela 24. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> golimumabe).....	63
Tabela 25. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> infliximabe).....	64
Tabela 26. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> secuquinumabe).....	64
Tabela 27. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> certolizumabe pegol).....	64
Tabela 28. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> tofacitinibe).....	65
Tabela 29. Características do estudo desenvolvido.	66
Tabela 30. Custos de tratamento considerados no modelo.	70
Tabela 31. Resultados da análise de custo-minimização.	71
Tabela 32. Resultados da análise de cenários – valores incrementais.	72

Tabela 33. Características da análise de impacto orçamentário.	73
Tabela 34. Número de paciente únicos por tratamento.....	75
Tabela 35. População projetada – Cenário base.....	76
Tabela 36. População projetada – Cenário alternativo.....	76
Tabela 37. Market-share cenário atual.	77
Tabela 38. Market-share cenário projetado.	77
Tabela 39. Resultado impacto orçamentário – cenário base (R\$).	78
Tabela 40. Resultado impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).	78

Lista de figuras

Figura 1. Papel do eixo IL-23/IL-17 na iniciação e persistência da inflamação na artrite psoriásica.	22
Figura 2. Fluxograma do tratamento dos pacientes com artrite psoriásica.	27
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	44
Figura 4. Modelo de custo-minimização.	68

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

TALTZ® (ixequizumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Artrite psoriásica:

Tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico em primeira linha

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Artrite psoriásica afeta aproximadamente 20% dos indivíduos com psoríase (uma doença crônica inflamatória intrinsecamente relacionada a artrite psoriásica). Essa condição apresenta importante morbidade e afeta a qualidade de vida. (1)

Atualmente, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para artrite psoriásica, o tratamento de pacientes com artrite psoriásica com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha possui como alternativa a troca para um dos biológicos listados em primeira linha (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) ou ainda um dos biológicos exclusivos da segunda linha (secuquinumabe e certolizumabe pegol) ou tofacitinibe. (2)

Apesar da gama de medicamentos disponíveis para uso após falha ao biológico em primeira linha, ainda permanece a necessidade de alternativas para esses pacientes. Isso se dá pois o uso

de inibidores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) apresentam piores resultados após troca para a mesma classe principalmente devido à perda de eficácia (57% dos casos) e relatos de eventos adversos (EAs) (28% dos casos). Destaca-se, ainda, que a resposta ao tratamento após a troca entre anti-TNFs tende a ser menor. (3) Ainda, devido à heterogeneidade da artrite psoriásica, é recomendado que a escolha do tratamento seja realizada de forma individualizada, levando-se em conta preferências do paciente e suas características clínicas, como atividade da doença, uso de terapias prévias, fatores prognósticos e comorbidades. Por isso, a disponibilidade de diferentes alternativas terapêuticas é relevante para tais pacientes. (4)

Desta forma, o objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de TALTZ® (ixequizumabe) como uma nova opção terapêutica segura e eficaz entre as terapias biológicas atualmente disponíveis no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1. Visão geral

A artrite psoriásica é uma doença musculoesquelética, inflamatória irreversível, progressiva e heterogênea, associada a psoríase. (5,6) Na artrite psoriásica periférica, há predominantemente envolvimento das articulações periféricas, que é variável e apresenta mudanças ao longo do tempo. Entesite e dactilite são frequentemente observadas e podem estar acompanhadas de outras manifestações. Na apresentação axial, há predominantemente inflamação das articulações sacroilíacas e/ou da coluna vertebral. (7)

A doença está associada ao inchaço nas articulações devido à sinovite, inflamação de locais de inserção de tendões ou ligamentos nos ossos (entesite), inflamação de estruturas periarticulares e articulares dos dedos (dactilite), além de sinais de acometimento axial com sacroileíte e/ou inflamação espinhal. (8) Adicionalmente, podem ser observadas manifestações extra-articulares, sendo as principais o acometimento do tecido cutâneo (psoríase cutânea), ungueal (onicodistrofia), ocular (uveíte anterior), intestinal (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), cardiovascular (doença valvar aórtica e aterosclerose), pulmonar (pneumonite intersticial) e renal. (9)

Segundo a *American College of Rheumatology* (ACR), publicado em 2019, a artrite psoriásica é considerada ativa quando são observados, em um nível inaceitavelmente incômodo, pelo menos um dos seguintes sintomas (julgado pelo profissional de saúde como relacionado a artrite psoriásica): articulações ativamente inflamadas, dactilite, entesite, doença axial, envolvimento ativo da pele e/ou ungueal, e/ou manifestações extra-articulares, como uveíte ou doença inflamatória intestinal. (10) Ainda, a classificação da intensidade da doença pode variar de leve a grave, considerando os tratamentos aos quais os pacientes são responsivos e o impacto da doença na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. (11)

O número de articulações afetadas pela artrite psoriásica e a gravidade do dano articular também são critérios utilizados para determinar a gravidade da doença (12) e tendem a aumentar progressivamente ao longo do tempo. Após uma média de sete anos, o percentual de pacientes com pelo menos cinco articulações comprometidas pode aumentar de cerca de 20% para 40%. (13)

2.2. Epidemiologia

Dados na literatura reportam que, mundialmente, a artrite psoriásica afeta de 0,1% a 1% da população global e aproximadamente 20% dos pacientes com psoríase. Uma limitação quanto aos dados epidemiológicos da artrite psoriásica é o subdiagnóstico, que ocorre em cerca de 15% dos casos. (1,6)

Em uma revisão sistemática da literatura, publicada em 2018, que realizou estimativa global de incidência e prevalência da artrite psoriásica, concluiu que a incidência da artrite psoriásica na população foi de 83 casos por 100.000 pessoas-ano (intervalo de confiança [IC] 95%: 107 a 164) e a prevalência foi de 133 casos por 100.000 pessoas-ano (IC 95%: 41 a 167). (14)

No Brasil, um estudo de coorte estimou a prevalência de artrite psoriásica em pacientes com psoríase. De acordo com os resultados, foi registrado o diagnóstico de artrite psoriásica em 33% dos pacientes, dos quais 49% foram identificados recentemente por um reumatologista. (15) Em outro estudo que avaliou a prevalência de artrite psoriásica em pacientes com psoríase de três países da América Latina (Brasil, Chile e Colômbia), a proporção de pacientes vivendo com artrite psoriásica no Brasil foi de 49%. (16)

Em um estudo observacional retrospectivo que utilizou como fonte de dados o Sistema Informação Ambulatorial do Sistema único de Saúde (SIA/SUS), entre os anos 2008 e 2021, a prevalência de casos com consultas devido a artrite psoriásica foi de 24,4 casos por 100.000 pacientes. Ao longo dos anos, a incidência das consultas por artrite psoriásica apresentou ascendência ao longo do período avaliado, sendo reportados 8.982 novos casos em 2020 e apenas 233 novas consultas em 2008. (17)

2.3. Manifestações clínicas

A artrite psoriásica pode se manifestar em cinco formas diferentes, sendo elas: artrite simétrica, artrite assimétrica oligoarticular, interfalangeal predominante distal, espondilite e artrite mutilante (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). (2,10,18) A sobreposição dos subtipos de artrite psoriásica pode acometer o paciente portador dessa condição. (19)

Tabela 1. Classificação da artrite psoriásica.

Subtipos	Características
Artrite simétrica	• Ocorre em 25% a 70% dos pacientes com artrite psoriásica; • Afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés; • Acometimento dos joelhos e cotovelos fazem parte da evolução do quadro; • Ocorre nas mesmas articulações de ambos os lados do corpo; • Dificuldade de diferenciar de artrite reumatoide.
Artrite assimétrica oligoarticular	• Ocorre em 16% a 70% dos pacientes com artrite psoriásica; • Pode ocorrer em qualquer articulação do corpo; • Não necessariamente acomete as mesmas articulações de forma simétrica.
Interfalangeal predominante distal	• Acomete de 5% a 10% dos pacientes com artrite psoriásica; • Causa inflamação e rigidez próximo das extremidades dos dedos das mãos e dos pés; • Presença de alterações no aspecto das unhas dos pés e das mãos como pontos, manchas brancas e elevação do leito ungueal; • Pode ser confundido com osteoartrite.
Espondilite	• Afeta de 5% a 37% dos pacientes com artrite psoriásica; • Causa dor e rigidez na coluna vertebral.
Artrite mutilante	• Forma mais grave; • Afeta menos de 5% dos pacientes com artrite psoriásica; • Causa deformidades nas pequenas articulações nas extremidades dos dedos das mãos e dos pés; • Provoca dor no pescoço e na lombar; • Perda óssea nas articulações pode encurtar os dedos acometidos.

Fonte: Adaptado de *Arthritis Foundation*, 2017. (18)

A entesite e dactilite também são elementos clínicos importantes da artrite psoriásica. A entesite acomete, principalmente, estruturas como fáscia plantar, tendão de Aquiles e anexos ligamentares às costelas, coluna vertebral e pelve, sendo observada em 30% a 50% dos pacientes. Já a dactilite é reportada em 40% a 50% dos pacientes, sendo caracterizada por ser a combinação da entesite presente em ligamentos e tendões com a sinovite acometendo todo o dedo. (20,21)

Adicionalmente, a artrite psoriásica pode se manifestar como axial e/ou periférica, com ou sem presença de tenosinovite, dactilite e entesite. Na artrite psoriásica periférica, há envolvimento das articulações periféricas, que é altamente variável e apresenta mudanças ao longo do tempo. Pode acometer articulações menores dos pés e das mãos, e articulações maiores. Pode-se observar um padrão de poliartrite simétrica nas mãos, entretanto a poli ou oligoartrite assimétrica é mais comum. Entesite e dactilite são observadas com frequência na artrite psoriásica periférica e podem estar acompanhadas de outras manifestações. Por ser uma doença dentro do espectro das espondiloartrites, a artrite psoriásica também pode se apresentar como doença axial. Nesta manifestação há inflamação das articulações sacroilíacas e/ou da coluna vertebral. (7)

Na artrite psoriásica, a inflamação não fica limitada às articulações e tecidos subjacentes, podendo ser sistêmica. (22) As manifestações extra-articulares mais comuns são as intestinais (33,16%), as oftalmológicas (32,63%), as cardiovasculares (28,42%), as urogenitais (25,79%), as cutâneas (8,42%, exceto psoríase), as pulmonares (1,05%) e as renais (0,53%). (23) Outras manifestações extra-intestinais reportadas em pacientes com artrite psoriásica são: osteoporose, fibromialgia, depressão e doença hepática gordurosa não-alcoólica. (24)

Os sinais e sintomas mais comuns são: dor, inchaço, rigidez matinal, fadiga, prurido, no momento ativo da doença, esses sintomas são mais pronunciados, com consecutivo comprometimento da funcionalidade. (25) Além das manifestações clínicas articulares, a artrite psoriásica apresenta manifestações dermatológicas até articulares com erosão óssea, que acometem de 40% a 60% dos pacientes. Por isso, pode-se afirmar que a doença se apresenta clinicamente de forma heterogênea. (2)

2.4. Fisiopatologia

Atualmente existem duas hipóteses principais sobre a patogênese da artrite psoriásica. A primeira considera a artrite psoriásica como uma doença autoimune de mecanismo clássico, enquanto a outra considera a artrite psoriásica como uma doença originária da inflamação das enteses e pressupõe que a artrite psoriásica é oriunda de uma inflamação no órgão-êntese⁸ decorrente de trauma ou estresse físico. (26)

⁸ Um órgão-êntese compreende a região onde um tendão, um ligamento ou uma cápsula articular se liga ao osso, e as fibrocartilagens nas paredes adjacentes. (93)

O mecanismo autoimune clássico envolve clones de linfócitos T CD8+ autorreativos induzindo a inflamação após a ligação com um auto-peptídeo por meio do complexo principal de histocompatibilidade I. As características da artrite psoriásica que suportam esta hipótese são a depleção de linfócitos T CD4+ e a ausência de autoanticorpos contra linfócitos T CD8+ em amostras de indivíduos acometidos. (26)

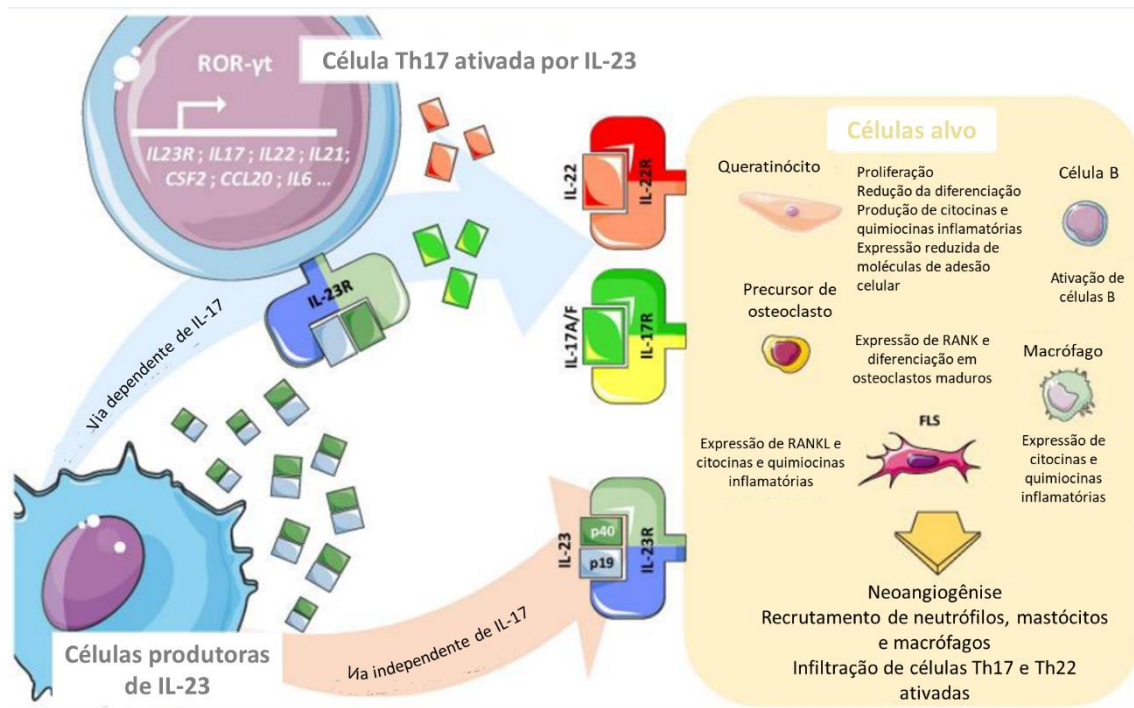
A segunda hipótese determina que microtraumas são capazes de induzir a secreção de imunomediadores que podem promover uma alteração da vascularização das enteses, induzindo a inflamação em pacientes predispostos. Desta forma, o estresse mecânico seria capaz de gerar uma inflamação clinicamente significativa das articulações, levando ao desenvolvimento de artrite psoriásica. (26) Observa-se que citocinas derivadas principalmente de monócitos ou macrófagos, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-8, encontram-se aumentadas no líquido sinovial e nas membranas das articulações afetadas. Acredita-se que esses mensageiros intracelulares possam atuar como mediadores gerais de inflamação e de acometimento articular. (27)

A descoberta do eixo IL-23/linfócitos T auxiliares 17 (Th17) transformou a compreensão dos mecanismos subjacentes à artrite psoriásica (28), sendo descoberto o papel essencial das citocinas IL-17 na patogênese desta doença. (26) Na artrite psoriásica, células Th17, IL-17, receptores de IL-17 (IL-17R) (29) estão presentes em níveis aumentados no líquido sinovial dos indivíduos acometidos. (30)

A IL-23, produzida principalmente por células dendríticas, macrófagos e queratinócitos, atua em numerosas células alvo por meio de vias dependentes ou independentes de IL-17. (31) A IL-17 pode ser ativada independente da IL-23 e é produzida por várias células como: células ILC3, células iNKT, células NKT, neutrófilos, mastócitos, células $T\gamma\delta$ (32–40) por sua vez, atua na osteoclastogênese e reabsorção óssea, induz a degradação de colágeno das cartilagens e apresenta papel regulatório nas células sinoviais. (41)

Na via dependente de IL-17, a IL-23 estimula as células Th17 via IL-23R e induz a liberação de moléculas como IL-17 ou IL-22 que, por sua vez, ligam-se aos respectivos receptores. Tal ligação eventualmente ativa queratinócitos, células B, precursores de osteoclastos, macrófagos e células sinoviais, contribuindo para a atividade inflamatória. Alternativamente, o mesmo subconjunto de células alvo pode ser diretamente estimuladas pela IL-23, de maneira independente da IL-17, essa ativação consiste no recrutamento de células inflamatórias para o tecido e pode ser observado na Figura 1. (31)

Figura 1. Papel do eixo IL-23/IL-17 na iniciação e persistência da inflamação na artrite psoriásica.



Fonte: Boutet, 2018. (31) FLS: células sinoviais semelhantes a fibroblastos; IL: interleucina; RANK: receptor ativador de NF- κ B.

2.5. Diagnóstico

De acordo com o PCDT vigente, publicado em 2021, não estão disponíveis exames laboratoriais específicos para diagnóstico da artrite psoriásica, sendo o teste do fator reumatoide negativo um dos indicadores da doença, apesar de estar presente em menos de 10% dos pacientes. Portanto o diagnóstico é baseado em características clínicas e de imagem. (2)

Alguns aspectos estão relacionados as anomalias ocasionadas pela artrite psoriásica, como alterações do esqueleto axial, entesites, dactilites e sinovites, podem ser observados por exames de imagem como a radiografia simples, ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada ou cintilografia óssea. (2)

De fato, a heterogeneidade da artrite psoriásica pode envolver o acometimento cutâneo (psoríase), doença axial, entesite, dactilite e doença articular periférica. O acometimento articular pode se dar de forma isolada ou em associação (Tabela 2). (2)

Tabela 2. Manifestações clínicas que podem ocorrer em associação artrite psoriásica.

Tipos	Manifestações
Artrite periférica	Dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou alterações radiológicas, independentemente do método utilizado (radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear).
Artrite axial	De 20% a 70% dos pacientes com artrite psoriásica evoluem com artrite axial. A inflamação da coluna vertebral pode levar à fusão completa, como na espondilite anquilosante, ou afetar apenas certas áreas, como a região lombar ou o pescoço. É caracterizado por dor em qualquer região vertebral ou pela presença de alteração em exame de imagem: sacroileíte bilateral de graus dois a quatro ou unilateral de graus três a quatro à radiografia simples, ou pelo menos um sindesmófito marginal/paramarginal em coluna lombar ou cervical, ou ressonância magnética com edema de medula óssea.
Entesite	Dor e presença de edema na região da enteses ou alterações em exames de imagem (radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear). Cerca de 20 a 50% dos pacientes com artrite psoriásica são acometidos com entesite.
Dactilite	Edema uniforme com ou sem dor e eritema dos tecidos moles dos dedos das mãos ou dos pés. Reportada em cerca de 40 a 50% dos pacientes. A dactilite é geralmente associada a uma doença grave caracterizada por poliartrite, erosão óssea e nova formação óssea.

Fonte: Ministério da Saúde, 2021. (2)

O PCDT ainda recomenda os critérios do *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) como o de maior acurácia diagnóstica (sensibilidade de 98,2% a 99,7% e especificidade de 99,1%) e facilidade de aplicação dentre os disponíveis. De acordo com esses critérios, o paciente será diagnosticado com artrite psoriásica na presença de doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesite) e três ou mais pontos das categorias apresentadas na Tabela 3. (2)

Tabela 3. Categoria e pontuação do critério CASPAR.

Categoria	Pontuação
Psoríase atual (avaliada por reumatologista ou dermatologista)	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase (familiar de primeiro ou segundo grau)	1
Distrofia cutânea psoriásica típica (observada no exame físico atual)	1

Categoria	Pontuação
Fator reumatoide negativo	1
História de dactilite ou dactilite atual (registrado pelo reumatologista)	1
Formação óssea justa-articular à radiografia simples	1

Fonte: Ministério da Saúde, 2021. (2) CASPAR: *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*.

Para avaliação da atividade da doença são recomendados (2):

- Componente predominante: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), para avaliação da artrite axial; e *Leeds Enthesitis Index* (LEI), para a avaliação de entesites; (2)
- Componente de pele: *Psoriasis Area Severity Index* (PASI). (2)

2.5.1. Gravidade da doença

Segundo o *guideline* para tratamento da artrite psoriásica de 2018 do ACR/*National Psoriasis Foundation* (10), atualmente não existem definições amplamente aceitas em relação à gravidade da artrite psoriásica. Nesse cenário, pacientes e profissionais de saúde podem classificar a gravidade da doença com base em cada caso. De acordo com a publicação, a gravidade inclui não apenas o nível de atividade da doença em um determinado momento, mas também a presença ou ausência de fatores prognósticos ruins e danos em longo prazo. Exemplo de artrite psoriásica grave inclui a presença de um ou mais dos seguintes pontos: fatores prognósticos ruins (doença erosiva, dactilite, níveis elevados de marcadores inflamatórios atribuíveis à artrite psoriásica), dano em longo prazo que interfere com a função (deformidades articulares, por exemplo), doença altamente ativa que leva a um grande prejuízo na qualidade de vida e doença rapidamente progressiva. (10)

2.6. Impacto da doença

A artrite psoriásica impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes acometidos. Diversos aspectos na vida do paciente com artrite psoriásica são impactados, sendo: atividades e participação social, aspectos físicos e emocionais, fadiga, enfrentamento ou distúrbios do sono. (42,43)

Um estudo transversal realizado com pacientes tratados no SUS, em Belo Horizonte, entre 2012 e 2018, relatou um escore médio de qualidade de vida de 0,651 (desvio padrão: 0,12), mensurada por meio do *European Quality of Life* (EQ-5D)⁹ em pacientes do sexo feminino. (25)

Pacientes que realizavam tratamento com MMCD (foi um critério de inclusão no estudo) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), com comorbidades e piores estados funcionais e clínicos apresentaram uma redução significativa na qualidade de vida ($p\text{-valor} < 0,05$). Nos domínios do EQ-5D, a dimensão mais comum reportada e com maior impacto negativo na QVRS pelos pacientes foi dor/mal-estar (87,3%), seguido de ansiedade/depressão (69,8%). (25)

Um dos sintomas comuns na artrite psoriásica, a fadiga, impacta na perda de produtividade, quanto mais grave a fadiga, maior o impacto. De acordo com um estudo conduzido nos Estados Unidos e na Europa, em 2018, que incluiu 831 pacientes com artrite psoriásica, a média de absenteísmo variou de 2,6% a 12,2%, de presenteísmo variou de 6,2% a 40,4%, de comprometimento no trabalho variou de 9,1% a 42,5%, e de comprometimento das atividades variou de 8,0% a 58,5%, para fadiga escore zero e fadiga escore > 7 , respectivamente. Nesse mesmo estudo, a fadiga foi reportada em 78,3% dos pacientes. (44)

Vale ressaltar que, pacientes com artrite psoriásica virgens de tratamento com medicamentos biológicos costumam ter piores desfechos de qualidade de vida. (45)

Além da doença impactar na qualidade de vida e na produtividade, a artrite psoriásica também causa um impacto econômico, principalmente em pacientes que estão com a enfermidade ativa

⁹ Questionário genérico de QVRS que faz uma avaliação descritiva do *status* de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a 0 (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de um a cinco, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), problemas leves (2), problemas moderados (3), problemas graves (4) ou problemas extremos (5). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de zero a um. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de zero a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de zero a um) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes. (94)

(não controlada). Em um estudo de mundo real realizado nos Estados Unidos, que utilizou como base de dados o registro de pacientes com artrite psoriásica de Boston, *OM1 Real-World Data Cloud*, entre os anos de 2013 e 2021, os custos dos pacientes com doença controlada foram menores que os de pacientes sem o controle da doença (em USD por paciente/ano): custos associados a internação (443 *versus* 1.550), ambulatório (1.327 *versus* 1.789) e consulta de emergência (57 *versus* 114). (46)

2.7. Tratamento

Os principais objetivos tratamento da artrite psoriásica são: a diminuição dos sintomas, a remissão ou o controle da atividade da doença (para mínima ou baixa atividade), gerando uma melhor qualidade de vida e evitando a perda da capacidade funcional dos pacientes, controlando a inflamação. (2,47)

O tratamento da artrite psoriásica é composto por terapias farmacológicas e não farmacológicas e de acordo com sua manifestação (periférica ou axial e entesite). (2)

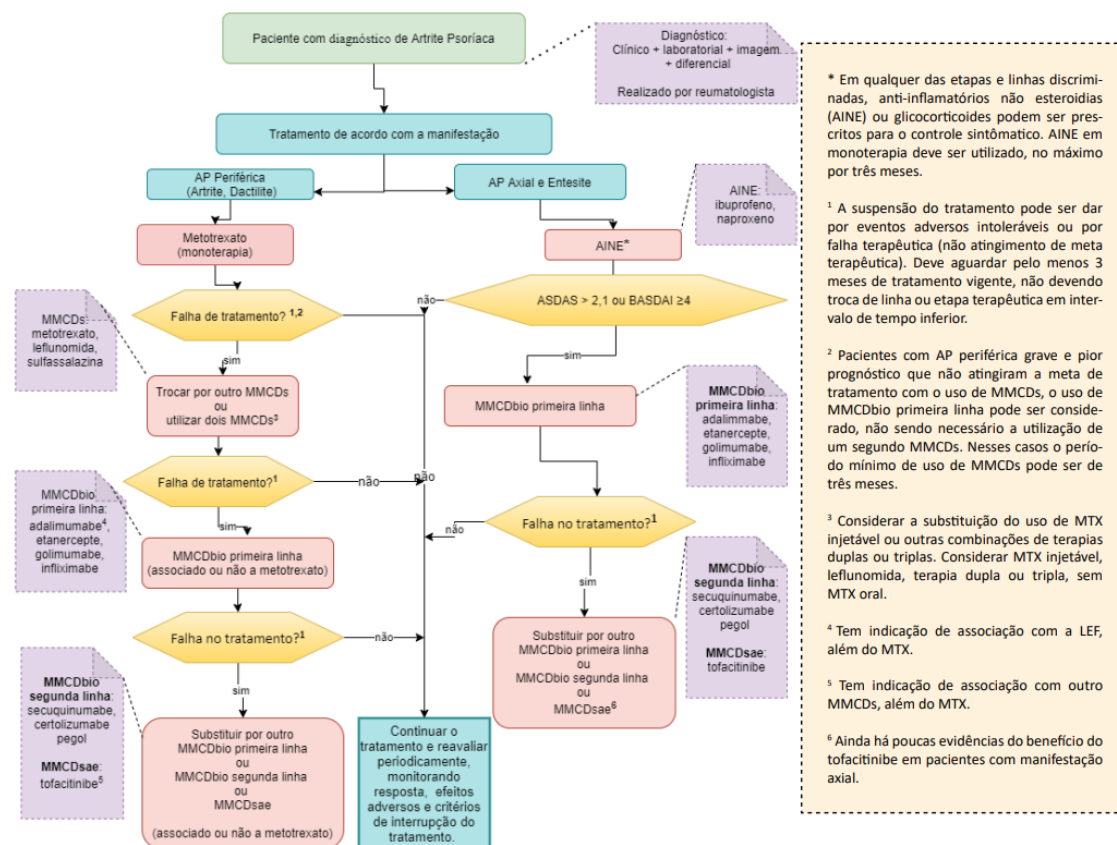
Para pacientes com artrite psoriásica periférica (artrite ou dactilite), a primeira etapa de tratamento é composta por metotrexato, leflunomida e sulfassalazina. O metotrexato é indicado como primeira linha e após sua falha, podem ser usados leflunomida, sulfassalazina, ou metotrexato em monoterapia com combinação dupla ou tripla. A segunda etapa é composta por MMCDs biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e seu uso é recomendado após uso de pelo menos dois esquemas da primeira etapa por um total de seis meses não resultando em resposta da doença. Tal MMCD biológico pode ser usado em combinação com metotrexato ou em monoterapia. A terceira etapa é composta por MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol) e MMCD sintético alvo específico (tofacitinibe). O paciente ingressa na terceira etapa se após pelo menos três meses da segunda etapa houver falha terapêutica, persistência da atividade ou toxicidade inaceitável. Assim, recomenda-se tentar um novo MMCD biológico listado na etapa dois, realizando troca, ou alternar para um MMCD biológico exclusivo de terceira etapa ou tofacitinibe. (2)

Para artrite psoriásica axial ou entesite, o paciente inicia a terapia com AINE e se após quatro semanas de uso não houver resposta, passa-se ao MMCD biológico de primeira etapa. A primeira etapa é composta por adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe. Se após pelo

menos três meses da segunda etapa houver falha terapêutica, persistência da atividade ou toxicidade inaceitável do biológico de primeira etapa, recomenda-se a segunda etapa. Na segunda etapa que é composta por MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol) e MMCD sintético alvo específico (tofacitinibe), pode-se alternar para um novo biológico listado na primeira etapa ou realizar a troca para um MMCD biológico exclusivo de segunda etapa ou tofacitinibe. (2)

A Figura 2 resume tal fluxo de tratamento.

Figura 2. Fluxograma do tratamento dos pacientes com artrite psoriásica.



Fonte: PCDT, 2021. (2) AP: artrite psoriásica; AINE: anti-inflamatório não esteroidal; ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index*; MMCD: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; MMCDbio: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos; MMCDsae: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença alvo específico; MTX: metotrexato.

2.8. Necessidades médicas não atendidas

A artrite psoriásica causa impacto na QVRS envolvendo diversos aspectos: atividades e participação social, aspectos físicos e emocionais, fadiga, ou distúrbios do sono. (42,43) Além de impactar a QVRS, essa enfermidade causa um impacto econômico e na produtividade. (44,46) Salienta-se que, pacientes que vivem com a doença sob controle, ou seja, os sintomas estão mantidos em níveis gerenciáveis por meio de terapias adequadas, geram um menor custo em saúde. (46)

No SUS, pacientes com artrite psoriásica com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha, podem trocar para outro biológico listado em primeira linha ou ainda iniciar o uso de um biológico ou tofacitinibe exclusivo da segunda etapa de biológicos. Assim, tais pacientes podem ser tratados com adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secukinumabe, certolizumabe pegol ou tofacitinibe. (2)

Apesar da disponibilidade de diferentes alternativas terapêuticas entre os MMCD biológicos, é importante ressaltar que os inibidores de TNF- α , como adalimumabe, infliximabe, etanercepte e certolizumabe pegol, podem apresentar ineficácia primária e falta de tolerabilidade em longo prazo em 57% e 28% dos pacientes com artrite psoriásica, respectivamente. (3) Adicionalmente, evidências demonstram que a resposta ao tratamento após a troca de inibidor de TNF tende a reduzir de 47% no primeiro ciclo para 22% no segundo, e 18% no terceiro. (3) Destaca-se ainda que o aumento da incidência de tuberculose entre usuários de agentes anti-TNF é uma preocupação global, com forte evidência sugerindo uma relação causal. (48) Em um estudo brasileiro que buscou avaliar a incidência de tuberculose entre pacientes com artrite reumatoide em uso de diferentes classes de agentes biológicos, observou-se um aumento de 2,83 no risco do desenvolvimento de tuberculose associado com o uso de agentes anti-TNF, por exemplo. (49)

De fato, é importante que o tratamento da artrite psoriásica seja individualizado, considerando as preferências do paciente, a atividade da doença o uso de terapias prévias, fatores prognósticos e comorbidades. (4) Adicionalmente, destaca-se que é importante a disponibilidade de diferentes opções dentro de uma mesma classe terapêutica, uma vez que o perfil de EAs apresentados pelos pacientes pode ser diferente. (50) Assim, é necessário que o SUS apresente diferentes alternativas para pacientes com artrite psoriásica que passaram por primeira linha de biológicos.

Nesse cenário, o TALTZ® (ixequizumabe) um anticorpo monoclonal humanizado com alta afinidade e especificidade à interleucina IL-17A, uma citocina pró-inflamatória que inibe a interação entre IL17-A e seu receptor, é uma opção para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha. (51)

3. Descrição da tecnologia proposta

Taltz® (ixequizumabe) é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) humanizado que se liga seletivamente a IL-17A e inibe a interação dela com o receptor de IL-17A, aprovado na apresentação de caneta contendo solução injetável de dose única. Taltz® (ixequizumabe) recebeu registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2017. (51)

Tabela 4. Registro Taltz® (ixequizumabe) pela ANVISA.

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
Taltz® (ixequizumabe)	112600196	18/12/2017	12/2027

Fonte: ANVISA, 2023. (52) ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O medicamento possui as seguintes indicações:

- Pacientes adultos ou pediátricos (>6 anos e com peso > 50 Kg) com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia;
 - **Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos MMCDs, em monoterapia ou em associação com o metotrexato;**
 - Pacientes adultos com espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional;
 - Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.
- (51)

No cenário internacional, o Taltz® (ixequizumabe) possui registro na *European Medicines Agency* (EMA) e no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2016, e possui indicação de bula similar à do Brasil. (53,54)

3.1. Posologia e modo de administração

Taltz® (ixequizumabe) deve ser administrado por via subcutânea, a dose e o tempo de tratamento variam de acordo com a idade e com a doença. (51)

Na artrite psoriásica a dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana zero, seguida de 80 mg a cada quatro semanas. Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas. Taltz® (ixequizumabe) pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com um MMCD convencional (por exemplo, metotrexato).

3.2. Mecanismo de ação

Taltz® (ixequizumabe) é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com alta afinidade e especificidade à IL-17A, uma citocina pró-inflamatória. Altos níveis de IL-17A está sendo relacionado a patogênese de diversas doenças autoimunes, como é o caso da psoríase, onde essa citocina pró-inflamatória possui um papel importante na condução do excesso de proliferação e ativação dos queratinócitos. Portanto, a inibição da IL-17-A pelo Taltz® (ixequizumabe) é capaz de impedir essas ações. É importante ressaltar que, Taltz® (ixequizumabe) não se liga as IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F. (51)

3.3. Informações de mercado

Taltz® (ixequizumabe) está protegido no Brasil pela patente de composto BR PI0619792-2, registrada em 5 de dezembro de 2006. Há também uma patente de formulação concedida, BR 2695, Arquivada em 1 de março de 2013.

3.4. Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Taltz® (ixequizumabe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2018), do Canadá (2018), da Escócia (2018) e do Reino Unido (2018) para o tratamento da artrite psoriásica (Tabela 5). (50,55–57)

Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.

Agências	País	Ano	Status incorporação	Indicação
PBAC (55)	Austrália	2018	Incorporado	Tratamento da artrite psoriásica grave em adultos.
CADTH (56)	Canadá	2018	Incorporado	Tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos com resposta inadequada, ou intolerância a um ou mais MMCDs.
SMC (57)	Escócia	2018	Incorporado	Tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos, que não responderam adequadamente a pelo menos dois MMCDs em monoterapia ou combinação, e com resposta inadequada a inibidor de TNF.
NICE (50)	Reino Unido	2018	Incorporado	Tratamento da artrite psoriásica em adultos com artrite periférica com três ou mais articulações edemaciadas e três ou mais articulações sensíveis, que não respondeu a pelo menos dois MMCDs convencionais ou que utilizaram anti-TNF mas sem resposta ou contraindicado

3.5. Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde. CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; TNF: fator de necrose tumoral.

Posicionamento da tecnologia no cenário atual

Inibidores de IL-17 é uma classe de medicamentos, que inclui Taltz® (ixequizumabe), sendo recomendada para o tratamento da artrite psoriásica, pela *European League Against Rheumatism* (2019), pela *ACR/National Psoriasis Foundation* (2018), pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (2020) e pela *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) (2022). (4,10,58,59) Os posicionamentos da tecnologia em cada *guideline* estão descritos abaixo:

Assim, a após uso de AINES e/ou glicocorticoides e MMCDs convencionais, enquanto

- *European League Against Rheumatism* (2019) – após uso de AINES e/ou glucocorticoides e MMCDs convencionais; (59)
- *ACR/National Psoriasis Foundation* (2018): apresenta o uso de biológico como umas das alternativas para tratamento inicial; (10)

- Sociedade Brasileira de Reumatologia (2020): após uso de AINES e/ou MMCD convencionais; (58)
- *GRAPPA* (2022): após uso de AINES, fisioterapia e glicocorticoides. (4)

4. Descrição das tecnologias alternativas

Segundo o PCDT de artrite psoriásica, publicado em 2021, após falha da primeira linha de tratamento dos MMCDs biológicos, a recomendação é a substituição por outro MMCD biológico de primeira linha (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) ou MMCD biológico de segunda linha (secuquinumabe e certolizumabe pegol) ou MMCD sintético alvo-específico (tofacitinibe). (2)

As características principais desses medicamentos estão descritas na tabela abaixo (Tabela 6).

Tabela 6. Características dos medicamentos recomendados.

Medicamento	Mecanismo de ação	Apresentação	Contraindicação
Adalimumabe (60)	Anti-TNF	Solução injetável 40 mg/0,8mL	• Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto. • Pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente sepse e infecções oportunistas. • Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da <i>New York Heart Association</i>).
Certolizumabe pegol (61)	Anti-TNF	Solução Injetável 200 mg/mL	• Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. • Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas. • Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da <i>New York Heart Association</i>).
Etanercepte (62)	Anti-TNF e linfotóxina-alfa	Solução injetável 50 mg	• Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao etanercepte ou quaisquer componentes da fórmula do produto. • Pacientes com septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia. • Pacientes com infecções ativas sérias, incluindo infecções crônicas ou localizadas. • Crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.
Infliximabe (63)	Anti-TNF	Solução injetável 10 mg/mL	• Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas. • Infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas.

Medicamento	Mecanismo de ação	Apresentação	Contraindicação
			• Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da <i>New York Heart Association</i>, em doses maiores que 5 mg/kg.
Golimumabe (64)	Anti-TNF	Solução injetável 50 mg	• Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou dos excipientes
Secuquinumabe (65)	Anti-IL17A	Solução injetável - 150 mg/mL Solução injetável - 300 mg/2 mL	• Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
Tofacitinibe (66)	Inibidor JAK	Solução injetável 50 mg	• Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes

Fonte: elaboração própria. JAK: Janus quinase; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral.

5. Evidências científicas

5.1. Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha
I - Intervenção	TALTZ® (ixequizumabe)
C - Comparação	Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe
O - Desfechos	Medidas de PASI, ACR, DAS-28, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS-28: *28-joint Disease Activity Score*.

Pergunta: O uso de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe?

5.1.1. Intervenção

TALTZ® (ixequizumabe).

5.1.2. População

Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha.

5.1.3. Comparação

Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquimumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe.

Segundo o PCDT de artrite psoriásica, publicado em 2021, após falha da primeira linha dos MMCDs biológicos, a recomendação é a substituição por outro MMCD biológico de primeira linha (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) ou MMCD biológico de segunda linha (secuquimumabe e certolizumabe pegol) ou MMCD sintético alvo-específico (tofacitinibe).
(2)

5.2. Estratégia de busca

5.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliaram TALTZ® (ixequizumabe) em pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha. As buscas eletrônicas foram realizadas até dezembro de 2023 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

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

5.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 8). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.

Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriatic Arthropathies" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Arthritis, Psoriatic")		("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821")	(((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))
LILACS	("Artrite Psoriásica" OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic" OR "Artrite Psoriática" OR "Psoríase Artropática" OR "Psoríase Artrítica")		("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Ixekizumabe" OR "Taltz")	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	#4	"ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821"
	#2	"Psoriatic Arthropathies" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Arthritic Psoriasis"		
	#3	#1 OR #2		

EMBASE	'psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritic psoriasis' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis' OR 'psoriatic arthropathy' OR 'psoriatic polyarthritis' OR 'psoriatic rheumatism' OR 'psoriatic rheumatoid arthritis' OR 'rheumatoid arthritis, psoriatic')	('ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab' OR 'ly 2439821' OR 'ly2439821' OR 'taltz')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')
---------------	---	--	--

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (ECR+RS)**

((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriatic Arthropathies" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Arthritis, Psoriatic")) AND (("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821")))) AND (((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))))))

Resultados: 179 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Artrite Psoriásica" OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic" OR "Artrite Psoriática" OR "Psoríase Artropática" OR "Psoríase Artrítica")) AND (("LY2439821" OR "ixekizumab" OR "ixekizumabe" OR "Taltz")))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

- #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees
- #2 "Psoriatic Arthropathies" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Arthritic Psoriasis"
- #3 #1 OR #2
- #4 "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821"
- #5 #3 AND #4

Resultados: 4 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA (ECR+RS)**

('psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritic psoriasis' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis' OR 'psoriatic arthropathy' OR 'psoriatic polyarthritis' OR 'psoriatic rheumatism' OR 'psoriatic rheumatoid arthritis' OR 'rheumatoid arthritis, psoriatic') AND ('ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab' OR 'ly 2439821' OR 'ly2439821' OR 'taltz') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic

review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 449 títulos.

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

5.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs;
- Incluindo pacientes com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha em uso de ixequizumabe;
- Comparação direta ou indireta com adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I e fase II, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4. Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 12. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

5.4.1. Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (67), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 10).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

Tabela 10. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (68)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (69)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (70) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-1)</i> (71)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (72)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (73)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2. Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (67), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and*

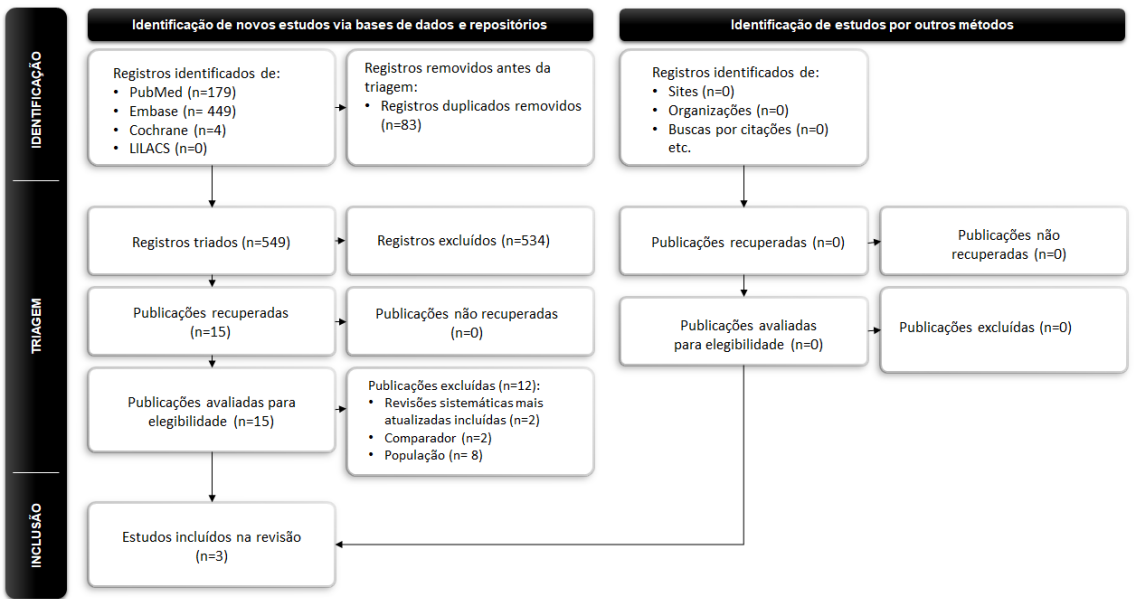
Evaluation (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5. Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 632 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 15 citações para leitura na íntegra. Dessas, três citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 11).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



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

Tabela 11. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
---------	------------	-----	------------

1.	Lu <i>et al.</i>	<i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i>	2019	(74)
2.	Mease <i>et al.</i>	<i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>	2023	(75)
3.	Nash <i>et al.</i>	<i>BMJ Open</i>	2023	(76)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1. Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de ixequizumabe frente a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe. Tais estudos incluíram ECRs que avaliaram pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, independente da linha de tratamento. Destaca-se que os principais desfechos avaliados foram os relacionados à melhora no ACR, no PASI, além de *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), e *36-Item Short Form Survey* (SF-36) e escore *van der Heijde–Sharp* (vdH-S).

A Tabela 12 resume as principais características e resultados desses estudos.

Tabela 12. Principais estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas e meta-análise).

Autor, data	Lu, 2019 (74)	Mease, 2023 (75)	Nash, 2023 (76)
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede
População	ECRs conduzidos em pacientes com artrite psoriásica ativa	ECRs conduzidos em pacientes com artrite psoriásica ativa	ECRs conduzidos em pacientes com artrite psoriásica ativa
Intervenção e comparadores de interesse	Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe	Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe	Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe
Desfechos	ACR20, PASI75 e segurança em <24 semanas	ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, PASI90, PASI100, escore vdH-S e segurança em 12 a 24 semanas	HAQ-DI, e componentes físico e mental do SF-36 em 12 a 24 semanas
Resultados	<u>ACR20 – OR (IC 95%)</u> • Infliximabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 3,92 (1,89 a 8,13) • Golimumabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 3,16 (1,86 a 5,41) • Etanercepte <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 2,78 (1,35 a 5,75) • Adalimumabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 2,02 (1,09 a 3,74) • Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,49 (0,93 a 2,41) • Secuquinumabe 150 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,23 (0,78 a 1,93) • Certolizumabe pegol <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,15 (0,63 a 2,11) • Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> tofacitinibe: 1,20 (0,71 a 2,03)	<u>ACR20 – RR (ICr 95%)</u> • Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,22 (1,04 a 1,44) • Infliximabe 5 mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,15 (0,91 a 1,45) • Golimumabe 50 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,10 (0,86 a 1,38) • Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,01 (0,87 a 1,17) • Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,02 (0,81 a 1,25) • Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> etanercepte 25 mg: 1,00 (0,78 a 1,30) • Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> adalimumabe 40 mg: 1,07 (0,92 a 1,23) • Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg : 1,12 (0,95 a 1,31)	<u>HAQ-DI – diferença média (ICr 95%)</u> • Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,17 (-0,33 a 0) • Etanercepte 25 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,21 (-0,51 a 0,09) • Infliximabe 5 mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,09 (-0,31 a 0,13) • Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg: -0,02 (-0,2 a 0,15) • Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> golimumabe 50 mg: -0,04 (-0,22 a 0,13)

PASI75 – OR (IC 95%)

- Infliximabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 3,85 (0,86 a 17,28)
- Golimumabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,56 (0,23 a 1,36)
- Etanercepte *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,51 (0,11 a 2,36)
- Adalimumabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,11 (0,26 a 4,69)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,69 (0,30 a 1,63)
- Secuquinumabe 150 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,52 (0,23 a 1,17)
- Certolizumabe pegol *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,28 (0,10 a 0,77)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe: 2,35 (2,23 a 12,68)

EA – OR (IC 95%)

- Adalimumabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,18 (0,07 a 0,47)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,64 (0,40 a 1,01)
- Secuquinumabe 150 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,67 (0,44 a 1,04)
- Certolizumabe pegol *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,69 (0,38 a 1,23)
- Infliximabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,70 (0,38 a 1,26)
- Golimumabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,81 (0,51 a 1,31)
- Tofacitinibe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,89 (0,54 a 1,46)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,19 (0,91 a 1,51)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 1,16 (0,97 a 1,39)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 1,22 (0,99 a 1,51)

ACR50 – RR (ICr 95%)

- Golimumabe 2mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,40 (1,06 a 1,85)
- Infliximabe 5 mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,27 (0,86 a 1,86)
- Golimumabe 50 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,17 (0,78 a 1,72)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,01 (0,80 a 1,30)
- Certolizumabe pegol 200 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,03 (0,71 a 1,44)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* etanercepte 25 mg: 1,00 (0,67 a 1,52)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 1,11 (0,89 a 1,40)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg : 1,20 (0,93 a 1,54)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,26 (0,87 a 1,90)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 1,26 (0,95 a 1,69)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 1,37 (0,99 a 1,91)

ACR70 – RR (ICr 95%)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 300 mg: -0,07 (-0,14 a 0,09)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: -0,07 (-0,22 a 0,08)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: -0,08 (-0,25 a 0,09)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: -0,1 (-0,25 a 0,06)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: -0,13 (-0,41 a 0,12)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg: -0,17 (-0,33 a -0,01)

Componente mental do SF-36 – diferença média (ICr 95%)

- Infliximabe 5 mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 2,98 (-1,02 a 6,83)
- Golimumabe 2mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 2,24 (-0,83 a 5,21)
- Certolizumabe pegol 200 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,4 (-2,09 a 4,87)
- Etanercepte 25 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,69 (-3,28 a 4,61)
- Golimumabe 50 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,35 (-3,36 a 4,06)

EA grave – OR (IC 95%)

- Adalimumabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,43 (0,09 a 2,01)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,52 (0,14 a 1,94)
- Secuquinumabe 150 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,49 (0,14 a 1,69)
- Certolizumabe pegol *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,11 (0,25 a 4,89)
- Infliximabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,85 (0,19 a 3,72)
- Golimumabe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,36 (0,09 a 1,37)
- Tofacitinibe *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,58 (0,11 a 3,15)

- Golimumabe 2mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,62 (1,09 a 2,39)
- Infliximabe 5 mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,40 (0,81 a 2,42)
- Golimumabe 50 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,24 (0,70 a 2,16)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,02 (0,73 a 1,43)
- Certolizumabe pegol 200 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,05 (0,63 a 1,67)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* etanercepte 25 mg: 0,99 (0,57 a 1,79)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 1,16 (0,84 a 1,60)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg : 1,29 (0,90 a 1,82)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,37 (0,82 a 2,40)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 1,37 (0,93 a 2,06)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 1,54 (0,99 a 2,42)

Escore vdH-S – diferença média (ICr 95%)

- Golimumabe 2mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -2,13 (-2,79 a -1,48)
- Infliximabe 5 mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -1,25 (-2 a -0,5)
- Secuquinumabe 150 mg sem dose inicial *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,33 (-0,84 a 0,17)
- Etanercepte 25 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,29 (-0,66 a 0,07)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,21 (-0,63 a 0,2)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 0,18 (-2,73 a 3,1)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 0,78 (-1,6 a 3,27)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,03 (-2,26 a 4,46)

Componente físico do SF-36 – diferença média (ICr 95%)

- Etanercepte 25 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,56 (-2,31 a 5,35)
- Infliximabe 5 mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 1,33 (-2,12 a 4,85)
- Golimumabe 2mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,74 (-1,97 a 3,45)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 200 mg: 0,37 (-2,67 a 3,47)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 1 (-1,21 a 3,21)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,16 (-1,73 a 4,17)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 50 mg: 1,22 (-2,2 a 4,7)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 300 mg: 1,27 (-1,18 a 3,73)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

- Golimumabe 50 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,16 (-0,53 a 0,23)
- Secuquinumabe 150 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,1 (-0,52 a 0,32)
- Certolizumabe pegol 200 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,01 (-0,32 a 0,29)
- Adalimumabe 40 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: -0,02 (-0,21 a 0,19)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: -0,1 (-0,4 a 0,21)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 2,59 (0 a 5,11)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg: 3,64 (1,2 a 6,04)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 4,08 (0,91 a 7,02)

PASI75 – RR (ICr 95%)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* infliximabe 5mg/kg: 1,03 (0,77 a 1,49)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 300 mg: 1,05 (0,87 a 1,26)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 2 mg/kg: 1,18 (0,91 a 1,57)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg: 1,22 (1,00 a 1,48)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 1,33 (1,05 a 1,73)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 200 mg: 1,44 (1,05 a 2,12)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 1,44 (1,18 a 1,74)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 50 mg: 1,55 (1,02 a 2,61)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,55 (1,11 a 2,39)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 1,86 (1,35 a 2,63)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* etanercepte 25 mg: 2,45 (1,54 a 4,56)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

PASI90 – RR (ICr 95%)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* infliximabe 5mg/kg: 1,05 (0,67 a 1,78)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 300 mg: 1,06 (0,82 a 1,40)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 2 mg/kg: 1,27 (0,87 a 1,90)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg: 1,33 (1,00 a 1,77)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 1,50 (1,07 a 2,18)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 200 mg: 1,69 (1,07 a 2,84)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 1,67 (1,27 a 2,20)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 50 mg: 1,85 (1,04 a 3,72)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 1,86 (1,17 a 3,31)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 2,37 (1,53 a 3,74)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* etanercepte 25 mg: 3,39 (1,82 a 7,49)

PASI100 – RR (ICr 95%)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* infliximabe 5mg/kg: 1,06 (0,58 a 2,16)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 300 mg: 1,11 (0,76 a 1,59)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 2 mg/kg: 1,38 (0,83 a 2,36)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg: 1,47 (0,99 a 2,16)

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* secuquinumabe 150 mg sem dose inicial: 1,72 (1,09 a 2,81)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 200 mg: 2,00 (1,09 a 2,81)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* adalimumabe 40 mg: 1,98 (1,37 a 2,86)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* golimumabe 50 mg: 2,25 (1,05 a 5,44)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 2,27 (1,23 a 4,69)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* tofacitinibe 5 mg: 3,08 (1,75 a 5,47)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* etanercepte 25 mg: 4,78 (2,18 a 12,75)

EA grave – RR (ICr 95%)

- Golimumabe 50 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,45 (0,07 a 2,5)
- Tofacitinibe 5 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,5 (0,1 a 2,2)
- Secuquinumabe 150 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,63 (0,21 a 1,97)
- Secuquinumabe 150 mg sem dose inicial *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,61 (0,13 a 2,48)
- Golimumabe 2mg/kg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,75 (0,19 a 3,29)
- Secuquinumabe 300 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,78 (0,27 a 2,44)
- Adalimumabe 40 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,88 (0,34 a 2,45)
- Etanercepte 25 mg *versus* ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas: 0,99 (0,18 a 4,51)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 200 mg: 0,62 (0,23 a 1,92)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* certolizumabe pegol 400 mg: 0,38 (0,15 a 1,03)
- Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas *versus* infliximabe 5 mg/kg: 0,33 (0,13 a 1)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF-36: *36-Item Short Form Survey*; vdH-S: *van der Heijde–Sharp*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Revisões sistemáticas com meta-análise

Lu 2019

Lu *et al.*, 2019 (74) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de MMCDs biológicos em pacientes com artrite psoriásica ativa.

Assim, foi realizada uma busca até outubro de 2018 nas bases PubMed, Embase, Web of Science e Cochrane Library. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de artrite psoriásica por pelo menos seis meses antes do início do estudo, que preencheram o critério CASPAR e apresentaram histórico de tratamento com MMCD convencional. Os estudos deveriam ainda avaliar um ou mais dos seguintes biológicos: tofacitinibe, apremilaste, guselcumabe, ustequinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe, clazaquizumabe, abatacepte, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, e golimumabe, independente de dose e via de administração, em comparação com placebo ou qualquer outro ativo.

Os desfechos avaliados foram ACR20, PASI75, EAs e EAs graves. O período de seguimento foi ≤ 24 semanas, sendo que estudos com avaliação do desfecho em 12 a 16 semanas foram incluídos, mas se os dados nesse período não estivessem disponíveis, foram utilizados dados antes de 24 semanas, dando preferência ao intervalo de avaliação do desfecho primário.

Foram incluídos 29 ECRs, sendo SPIRIT-P1 (77) e SPIRIT-P2 (78) estudos que avaliaram ixequizumabe. O risco de viés foi considerado baixo em 22 dos estudos incluídos e alto em sete deles. Para fins desse dossiê, apenas os resultados de ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas serão descritos, uma vez que se trata da dose recomendada em bula para pacientes com artrite psoriásica.

Em termos de eficácia, o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente de secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg, certolizumabe pegol e tofacitinibe para o desfecho ACR20. Infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao ixequizumabe para ACR20. Já para PASI75, não foram observadas diferenças significativas para todas as comparações, exceto tofacitinibe. Nesse último caso, a chance de alcançar PASI75 foi significativamente maior com o uso de ixequizumabe, do que com o uso de tofacitinibe (Tabela 13).

Tabela 13. Desfechos de eficácia.

OR (IC 95%)	ACR20	PASI75
Infliximabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	3,92 (1,89 a 8,13)	3,85 (0,86 a 17,28)
Golimumabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	3,16 (1,86 a 5,41)	0,56 (0,23 a 1,36)
Etanercepte <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	2,78 (1,35 a 5,75)	0,51 (0,11 a 2,36)
Adalimumabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	2,02 (1,09 a 3,74)	1,11 (0,26 a 4,69)
Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,49 (0,93 a 2,41)	0,69 (0,30 a 1,63)
Secuquinumabe 150 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,23 (0,78 a 1,93)	0,52 (0,23 a 1,17)
Certolizumabe pegol <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,15 (0,63 a 2,11)	0,28 (0,10 a 0,77)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> tofacitinibe	1,20 (0,71 a 2,03)	2,35 (2,23 a 12,68)

Fonte: Lu, 2019. (74) ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. ACR20 com OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. PASI75 com OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia. Valores em negrito indicam significância estatística.

Para segurança, não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os demais comparadores tanto para chance de EA quanto para a chance de EA grave (Tabela 14). Apesar disso, a maioria das comparações favoreceu numericamente ixequizumabe.

Tabela 14. Desfechos de segurança.

OR (IC 95%)	EA	EA grave
Adalimumabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,18 (0,07 a 0,47)	0,43 (0,09 a 2,01)
Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,64 (0,40 a 1,01)	0,52 (0,14 a 1,94)
Secuquinumabe 150 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,67 (0,44 a 1,04)	0,49 (0,14 a 1,69)

OR (IC 95%)	EA	EA grave
Certolizumabe pegol <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,69 (0,38 a 1,23)	1,11 (0,25 a 4,89)
Infliximabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,70 (0,38 a 1,26)	0,85 (0,19 a 3,72)
Golimumabe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,81 (0,51 a 1,31)	0,36 (0,09 a 1,37)
Tofacitinibe <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,89 (0,54 a 1,46)	0,58 (0,11 a 3,15)

Fonte: Lu, 2019. (74) EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. EA com OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. EA grave com OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia. Valores em negrito indicam significância estatística.

Mease 2023

Mease *et al.*, 2023 (75) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar todas as terapias alvo para artrite psoriásica em termos de eficácia e segurança.

Para isso, uma busca na literatura prévia foi atualizada (79) nas bases EMBASE, MEDLINE, e *Cochrane Controlled Register of Trials*. Foram incluídos ECRs de fases II, II/III e III conduzidos em ≥12 semanas, que avaliaram pacientes adultos com artrite psoriásica ativa. As intervenções e comparadores consideradas foram: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, guselcumabe, tildraquizumabe, risankizumabe, brodalumabe, ixequizumabe, secuquinumabe, bimequizumabe, apremilaste, tofacitinibe, upadacitinibe, abatacepte, metotrexato, ciclosporina, leflunomida e outras MMCD convencionais.

Os desfechos avaliados na meta-análise em rede foram: ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, PASI90, PASI100, variação a partir do *baseline* do escore vdH-S e EA grave em 12 a 24 semanas.

Foram incluídos 76 estudos na análise qualitativa e 33 na análise quantitativa. Dentre os estudos incluídos estavam SPIRIT-P1 (77), SPIRIT-P2 (78) e SPIRIT-H2H (80) estudos que avaliaram ixequizumabe. Os autores sinalizaram que os estudos com alto risco de viés foram pouco frequentes. Para fins desse dossiê, apenas os resultados de ixequizumabe 80 mg a cada quatro

semanas serão descritos, uma vez que se trata da dose recomendada em bula para pacientes com artrite psoriásica.

Para os desfechos de ACR, o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores, exceto para as comparações com golimumabe 2 mg/kg. Para essas comparações, o resultado favoreceu tal comparador (Tabela 15).

Tabela 15. ACR.

RR (ICr 95%)	ACR20	ACR50	ACR70
Golimumabe 2mg/kg versus ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,22 (1,04 a 1,44)	1,40 (1,06 a 1,85)	1,62 (1,09 a 2,39)
Infliximabe 5 mg/kg versus ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,15 (0,91 a 1,45)	1,27 (0,86 a 1,86)	1,40 (0,81 a 2,42)
Golimumabe 50 mg versus ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,10 (0,86 a 1,38)	1,17 (0,78 a 1,72)	1,24 (0,70 a 2,16)
Secuquinumabe 300 mg versus ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,01 (0,87 a 1,17)	1,01 (0,80 a 1,30)	1,02 (0,73 a 1,43)
Certolizumabe pegol 200 mg versus ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,02 (0,81 a 1,25)	1,03 (0,71 a 1,44)	1,05 (0,63 a 1,67)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas versus etanercepte 25 mg	1,00 (0,78 a 1,30)	1,00 (0,67 a 1,52)	0,99 (0,57 a 1,79)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas versus adalimumabe 40 mg	1,07 (0,92 a 1,23)	1,11 (0,89 a 1,40)	1,16 (0,84 a 1,60)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas versus secuquinumabe 150 mg	1,12 (0,95 a 1,31)	1,20 (0,93 a 1,54)	1,29 (0,90 a 1,82)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas versus certolizumabe pegol 400 mg	1,19 (0,91 a 1,51)	1,26 (0,87 a 1,90)	1,37 (0,82 a 2,40)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas versus secuquinumabe 150 mg sem dose inicial	1,16 (0,97 a 1,39)	1,26 (0,95 a 1,69)	1,37 (0,93 a 2,06)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas versus tofacitinibe 5 mg	1,22 (0,99 a 1,51)	1,37 (0,99 a 1,91)	1,54 (0,99 a 2,42)

Fonte: Mease, 2023. (77) ACR: *American College of Rheumatology*; RR: risco relativo; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com RR>1 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Para o escore vdH-S, o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores, exceto para as comparações com golimumabe 2 mg/kg e infliximabe 5 mg/kg. Para essas comparações, o resultado favoreceu os comparadores (Tabela 16).

Tabela 16. Escore VdH-S.

Diferença média (ICr 95%)	Escore vdH-S
Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-2,13 (-2,79 a -1,48)
Infliximabe 5 mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-1,25 (-2 a -0,5)
Secuquinumabe 150 mg sem dose inicial <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,33 (-0,84 a 0,17)
Etanercepte 25 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,29 (-0,66 a 0,07)
Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,21 (-0,63 a 0,2)
Golimumabe 50 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,16 (-0,53 a 0,23)
Secuquinumabe 150 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,1 (-0,52 a 0,32)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,01 (-0,32 a 0,29)
Adalimumabe 40 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,02 (-0,21 a 0,19)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	-0,1 (-0,4 a 0,21)

Fonte: Mease, 2023. (77) vdH-S: *van der Heijde-Sharp*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média <0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Para os desfechos PASI, o uso de ixequizumabe levou a resultados significativamente superior frente a secuquinumabe 150 mg, secuquinumabe 150 mg sem dose inicial, certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg, adalimumabe 40 mg, golimumabe 50 mg, tofacitinibe 5 mg e etanercepte 25 mg. Tal resultado indica que pacientes que receberam ixequizumabe apresentaram maior risco de alcançar PASI75, PASI90 e PASI100 que os comparadores listados acima. Não foram reportadas diferenças significativas para as comparações entre ixequizumabe e os demais comparadores (Tabela 17).

Tabela 17. PASI.

RR (ICr 95%)	PASI75	PASI90	PASI100
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> infliximabe 5mg/kg	1,03 (0,77 a 1,49)	1,05 (0,67 a 1,78)	1,06 (0,58 a 2,16)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 300 mg	1,05 (0,87 a 1,26)	1,06 (0,82 a 1,40)	1,11 (0,76 a 1,59)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> golimumabe 2 mg/kg	1,18 (0,91 a 1,57)	1,27 (0,87 a 1,90)	1,38 (0,83 a 2,36)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg	1,22 (1,00 a 1,48)	1,33 (1,00 a 1,77)	1,47 (0,99 a 2,16)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg sem dose inicial	1,33 (1,05 a 1,73)	1,50 (1,07 a 2,18)	1,72 (1,09 a 2,81)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	1,44 (1,05 a 2,12)	1,69 (1,07 a 2,84)	2,00 (1,09 a 2,81)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> adalimumabe 40 mg	1,44 (1,18 a 1,74)	1,67 (1,27 a 2,20)	1,98 (1,37 a 2,86)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> golimumabe 50 mg	1,55 (1,02 a 2,61)	1,85 (1,04 a 3,72)	2,25 (1,05 a 5,44)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,55 (1,11 a 2,39)	1,86 (1,17 a 3,31)	2,27 (1,23 a 4,69)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> tofacitinibe 5 mg	1,86 (1,35 a 2,63)	2,37 (1,53 a 3,74)	3,08 (1,75 a 5,47)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> etanercepte 25 mg	2,45 (1,54 a 4,56)	3,39 (1,82 a 7,49)	4,78 (2,18 a 12,75)

Fonte: Mease, 2023. (77) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; RR: risco relativo; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com RR>1 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Em termos de segurança, o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores de interesse para o risco de EAs graves (Tabela 18).

Tabela 18. EAs graves.

RR (ICr 95%)	EAs graves
Golimumabe 50 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,45 (0,07 a 2,5)
Tofacitinibe 5 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,5 (0,1 a 2,2)
Secuquinumabe 150 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,63 (0,21 a 1,97)
Secuquinumabe 150 mg sem dose inicial <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,61 (0,13 a 2,48)
Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,75 (0,19 a 3,29)
Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,78 (0,27 a 2,44)
Adalimumabe 40 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,88 (0,34 a 2,45)
Etanercepte 25 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,99 (0,18 a 4,51)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	0,62 (0,23 a 1,92)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	0,38 (0,15 a 1,03)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> infliximabe 5 mg/kg	0,33 (0,13 a 1)

Fonte: Mease, 2023. (77) EA: evento adverso; RR: risco relativo; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com RR<1 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Nash 2023

Nash *et al.*, 2023 (76) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de reportar a eficácia de MMCDs biológicos e alvo nos desfechos reportados por pacientes com artrite psoriásica.

Foram conduzidas buscas nas bases Ovid MEDLINE, Embase e *Cochrane Controlled Register of Trials*, atualizando em janeiro de 2020 uma revisão sistemática conduzida até outubro de 2018 (79). Foram incluídos ECRs de fases II/III e III, que avaliaram pacientes adultos com artrite psoriásica avita e que incluíram MMCDs biológicos, alvo e placebo.

Os desfechos avaliados foram: a variação a partir do *baseline* dos instrumentos HAQ-DI, e componentes físico e mental do SF-36 em intervalo de 12 a 24 semanas.

Foram incluídos 26 ECR, inclusive os estudos SPIRIT-P1 (77) e SPIRIT-P2 (78). O risco de viés para randomização, desfechos incompletos, cegamento e seleção apresentaram baixo risco de viés,

enquanto alocação, cegamento pessoal e avaliação dos desfechos apresentaram risco incerto. O alto risco de viés foi raramente detectado nos estudos. Para fins desse dossiê, apenas os resultados de ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas serão descritos, uma vez que se trata da dose recomendada em bula para pacientes com artrite psoriásica.

O uso de ixequizumabe levou resultado significativamente superior em termos de redução da incapacidade frente a secuquinumabe 150 mg, não diferindo significativamente dos demais comparadores, exceto golimumabe 2 mg/kg (Tabela 19).

Tabela 19. HAQ-DI.

Diferença média (ICr 95%)	HAQ-DI
Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,17 (-0,33 a 0)
Etanercepte 25 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,21 (-0,51 a 0,09)
Infliximabe 5 mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	-0,09 (-0,31 a 0,13)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	-0,02 (-0,2 a 0,15)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> golimumabe 50 mg	-0,04 (-0,22 a 0,13)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 300 mg	-0,07 (-0,14 a 0,09)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> adalimumabe 40 mg	-0,07 (-0,22 a 0,08)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	-0,08 (-0,25 a 0,09)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> tofacitinibe 5 mg	-0,1 (-0,25 a 0,06)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg sem dose inicial	-0,13 (-0,41 a 0,12)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg	-0,17 (-0,33 a -0,01)

Fonte: Nash ,2023. (76) HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média <0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os comparadores avaliados para o componente mental do SF-36 (Tabela 20).

Tabela 20. Componente mental do SF-36.

Diferença média (ICr 95%)	Componente mental do SF-36
Infliximabe 5 mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	2,98 (-1,02 a 6,83)
Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	2,24 (-0,83 a 5,21)
Certolizumabe pegol 200 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,4 (-2,09 a 4,87)
Etanercepte 25 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,69 (-3,28 a 4,61)
Golimumabe 50 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,35 (-3,36 a 4,06)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> tofacitinibe 5 mg	0,18 (-2,73 a 3,1)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> adalimumabe 40 mg	0,78 (-1,6 a 3,27)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,03 (-2,26 a 4,46)

Fonte: Nash, 2023. (76) SF-36: 36-Item Short Form Survey; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média >0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Já para o componente físico do SF-36, ixequizumabe levou a resultados significativamente superior a tofacitinibe 5 mg, secuquinumabe 150 mg e 150 mg sem dose inicial. Não foram reportadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os demais comparadores (Tabela 21).

Tabela 21. Componente físico do SF-36.

Diferença média (ICr 95%)	Componente físico do SF-36
Etanercepte 25 mg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,56 (-2,31 a 5,35)
Infliximabe 5 mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	1,33 (-2,12 a 4,85)
Golimumabe 2mg/kg <i>versus</i> ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas	0,74 (-1,97 a 3,45)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 200 mg	0,37 (-2,67 a 3,47)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> adalimumabe 40 mg	1 (-1,21 a 3,21)

Diferença média (ICr 95%)	Componente físico do SF-36
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> certolizumabe pegol 400 mg	1,16 (-1,73 a 4,17)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> golimumabe 50 mg	1,22 (-2,2 a 4,7)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 300 mg	1,27 (-1,18 a 3,73)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> tofacitinibe 5 mg	2,59 (0 a 5,11)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg	3,64 (1,2 a 6,04)
Ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas <i>versus</i> secuquinumabe 150 mg sem dose inicial	4,08 (0,91 a 7,02)

Fonte: Nash, 2023. (76) SF-36: 36-Item Short Form Survey; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média >0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

5.5.2. Análise da qualidade da evidência

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

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de muito baixa a baixa de acordo com o comparador e com o desfecho avaliado. Os principais motivos para redução da qualidade foram elevados risco de viés, inconsistência entre os resultados apresentados e presença de evidência indireta. É importante destacar que a presença de evidência indireta se justifica principalmente pois no contexto internacional, o uso de medicamentos biológicos se dá em um cenário diferente do apresentado no SUS e proposto na PICO.

Tabela 22. Classificação da qualidade das evidências (*versus* adalimumabe)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

Desfecho	Classificação
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Tabela 23. Classificação da qualidade das evidências (*versus* etanercepte)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Tabela 24. Classificação da qualidade das evidências (*versus* golimumabe)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Tabela 25. Classificação da qualidade das evidências (*versus* infliximabe)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Tabela 26. Classificação da qualidade das evidências (*versus* secuquinumabe)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Tabela 27. Classificação da qualidade das evidências (*versus* certolizumabe pegol)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Desfecho	Classificação
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

Tabela 28. Classificação da qualidade das evidências (*versus* tofacitinibe)

Desfecho	Classificação
ACR20	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
ACR70	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.

6. Avaliação Econômica

6.1 Introdução

Considerando os dados apresentados na seção **Erro! Fonte de referência não encontrada.** referente aos resultados de metanálises em rede com comparações indiretas de MMCD biológicos já incorporados para o tratamento de artrite psoriásica ativa, os dados mais recentes publicados por Mease *et al.* 2023 (71) e Nash *et al.* 2023 (67) demonstram que não há diferenças estatisticamente significativas entre Taltz® (ixequizumabe) e os demais tratamentos para os desfechos de interesse em artrite psoriásica.

Com base nos resultados apresentados, uma análise de custo-minimização entre Taltz® (ixequizumabe) e os MMCD biológicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha, foi desenvolvida.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards* 2022 (CHEERS 2022) (Tabela 29). (72)

Tabela 29. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Taltz® (ixequizumabe)
Comparadores	Adalimumabe Certolizumabe pegol Etanercepte Golimumabe Infliximabe Secuquinumabe Tofacitinibe
Horizonte temporal	Dois anos
Medidas de efetividade	Não se aplica ao modelo de custo-minimização
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% a partir do segundo ano.

Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento de artrite psoriásica.
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Minimização.
Análise de sensibilidade	Análise de cenários.

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha, foi desenvolvida.

6.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o Taltz® (ixequizumabe).

6.2.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise são:

- 1 – Adalimumabe, 40mg administradas em dose única a cada 14 dias.
- 2 – Certolizumabe pegol, 400mg (administrada como duas injeções de 200mg) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4. Após dose de indução a dose de manutenção recomenda é de 200mg a cada duas semanas ou 400mg a cada quatro semanas.
- 3 – Etanercepte, 50mg uma vez por semana.
- 4 – Golimumabe, 50mg uma vez ao mês.
- 5 – Infliximabe, infusão intravenosa de 5mg/kg na semana 0, seguida por doses adicionais de 5mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão. Após isso, 5mg/kg a cada 8 semanas.

6 – Secuquinumabe, 300mg com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção.

7 – Tofacitinibe, 5mg duas vezes ao dia.

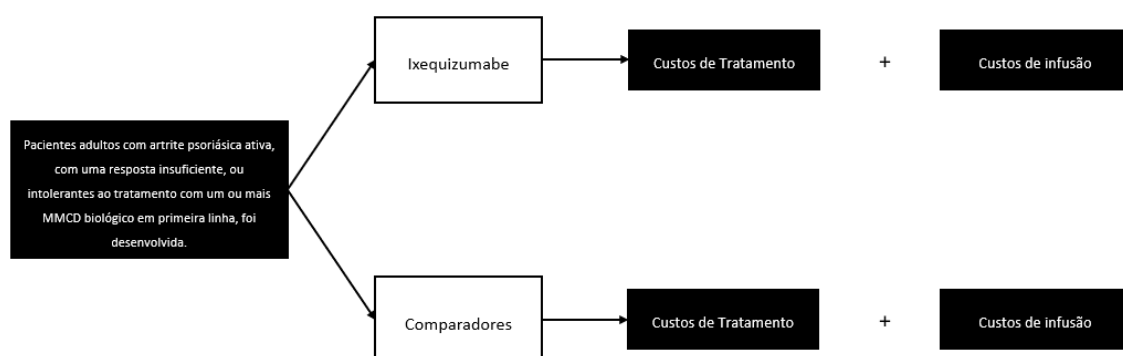
6.2.4 Desfechos considerados no modelo

Desfechos de efetividade não foram considerados por se tratar de uma custo-minimização. Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$).

6.2.5 Modelo econômico

O modelo foi desenvolvido utilizando o Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para avaliar a custo-minimização entre Taltz® (ixequizumabe) e os MMCD biológicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha, foi desenvolvida.

Figura 4. Modelo de custo-minimização.



Fonte: elaboração própria.

6.2.6 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.2.7 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado para a presente análise foi de dois anos.

6.2.8 Taxa de desconto

Para o presente modelo, foi adotada a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (73)

6.2.9 Dados de custo

Os custos de aquisição dos medicamentos utilizados para a presente análise, são referentes aos menores custos negociados recentemente pelo Ministério da Saúde. O custo proposto para incorporação de Taltz® (ixequizumabe) representa um desconto de 77,15% sobre o PMVG 18%, resultando em um custo por apresentação de R\$ 1.220,21. Além disso, seguindo o racional utilizado no Relatório de Recomendação nº 626/2021, foram considerados também os custos de aplicação de cada medicamento, levando em consideração somente ao custo direto de uma hora de profissional enfermeiro no valor de R\$ 40,79. Os custos utilizados e o racional de cálculo utilizado no modelo estão apresentados na Tabela 30.

Tabela 30. Custos de tratamento considerados no modelo.

Tratamento	Apresentação	Preço unitário	Quantidade ano 1	Aplicações ano 1	Valor ano 1	Quantidade ano 2	Aplicações ano 2	Valor ano 2	Valor total
Ixequizumabe	80mg	R\$ 1.220,21	15	14	R\$ 18.874,25	13	13	R\$ 15.573,39	R\$ 34.447,64
Adalimumabe	40mg	R\$ 141,05	27	27	R\$ 4.909,68	26	26	R\$ 4.491,45	R\$ 9.401,13
Certolizumabe pegol	200mg	R\$ 513,48	30	27	R\$ 16.505,73	26	26	R\$ 13.690,47	R\$ 30.196,20
Etanercepte	50mg	R\$ 166,57	52	52	R\$ 10.782,72	52	52	R\$ 10.243,58	R\$ 21.026,30
Golimumabe	50mg	R\$ 985,77	14	14	R\$ 14.371,84	13	13	R\$ 12.678,02	R\$ 27.049,86
Infliximabe	100mg	R\$ 7,25	2800	8	R\$ 20.626,32	2450	7	R\$ 17.145,63	R\$ 37.771,95
Secuquinumabe	150mg	R\$ 566,63	34	17	R\$ 19.958,85	26	13	R\$ 14.499,52	R\$ 34.458,37
Tofacitinibe	5mg	R\$ 14,34	700	-	R\$ 10.038,00	700	-	R\$ 9.536,10	R\$ 19.574,10

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

6.2.10 Análise de cenários

Para o presente modelo, foram desenvolvidas análises de cenário para avaliar as possíveis variabilidades de determinados parâmetros utilizados. Os parâmetros variados na análise de cenários foi o custo por enfermeira/hora em +/- 20% e a taxa de desconto de 0% a 10%. Os custos de aquisição dos medicamentos não foram variados por serem definidos por contratos.

6.3 Resultados

6.3.1 Análise de custo-minimização

Os resultados da análise de custo-minimização entre Taltz® (ixequizumabe) e os MMCD biológicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31. Resultados da análise de custo-minimização.

Medicamento	Valor total	Incremental
Ixequizumabe	R\$ 34.447,64	-
Adalimumabe	R\$ 9.401,13	R\$ 25.046,51
Certolizumabe pegol	R\$ 30.196,20	R\$ 4.251,44
Etanercepte	R\$ 21.026,30	R\$ 13.421,33
Golimumabe	R\$ 27.049,86	R\$ 7.397,78
Infliximabe	R\$ 37.771,95	-R\$ 3.324,31
Secuquinumabe	R\$ 34.458,37	-R\$ 10,73
Tofacitinibe	R\$ 19.574,10	R\$ 14.873,54

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que Taltz® (ixequizumabe) estaria relacionado a uma economia de recursos frente a infliximabe e secuquinumabe. Em relação aos outros comparadores apresenta um incremento de custos.

6.3.2 Análise de cenários

Os resultados das análises de cenário estão apresentados na Tabela 32.

Tabela 32. Resultados da análise de cenários – valores incrementais.

Medicamento	Custo enfermeira/hora – 20%	Custo enfermeira/hora + 20%	Taxa de desconto 0%	Taxa de desconto 10%
Ixequizumabe	-	-	-	-
Adalimumabe	R\$ 25.468,28	R\$ 24.624,74	R\$ 25.629,77	R\$ 26.102,55
Certolizumabe pegol	R\$ 4.673,21	R\$ 3.829,67	R\$ 4.350,54	R\$ 5.791,64
Etanercepte	R\$ 14.248,56	R\$ 12.594,11	R\$ 13.701,85	R\$ 14.780,12
Golimumabe	R\$ 7.612,75	R\$ 7.182,82	R\$ 7.550,17	R\$ 8.884,70
Infliximabe	-R\$ 3.204,80	-R\$ 3.443,83	-R\$ 3.407,06	-R\$ 1.602,26
Secuquinumabe	R\$ 228,71	-R\$ 250,17	R\$ 45,79	R\$ 1.572,05
Tofacitinibe	R\$ 14.873,54	R\$ 14.873,54	R\$ 15.191,29	R\$ 16.195,09

Fonte: Elaboração própria.

7. Impacto orçamentário

7.1 Introdução

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de Taltz® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha no SUS. As principais características da análise estão listadas na Tabela 33.

Tabela 33. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Taltz® (ixequizumabe)
Comparadores	Adalimumabe Certolizumabe pegol Etanercepte Golimumabe Infliximabe Secuquinumabe Tofacitinibe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: elaboração própria.

7.2 Métodos

7.2.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o Taltz® (ixequizumabe).

7.2.2 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise são:

- 1 – Adalimumabe, 40mg administradas em dose única a cada 14 dias.
- 2 – Certolizumabe pegol, 400mg (administrada como duas injeções de 200mg) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4. Após dose de indução a dose de manutenção recomenda é de 200mg a cada duas semanas ou 400mg a cada quatro semanas.
- 3 – Etanercepte, 50mg uma vez por semana.
- 4 – Golimumabe, 50mg uma vez ao mês.
- 5 – Infliximabe, infusão intravenosa de 5mg/kg na semana 0, seguida por doses adicionais de 5mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão. Após isso, 5mg/kg a cada 8 semanas.
- 6 – Secuquinumabe, 300mg com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção.
- 7 – Tofacitinibe, 5mg duas vezes ao dia.

7.2.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (74)

7.2.5 Dados de custo

Os dados de custo utilizados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos dados reportados na seção 6.2.9. Vale pontuar que para a análise de impacto orçamentário a taxa de desconto não foi considerada.

7.2.6 População alvo

A população elegível ao uso de Taltz® (ixequizumabe) foi estimada por demanda aferida. Foi realizada uma análise no DATASUS para contabilizar o número de pacientes únicos recebendo dispensações de adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e tofacitinibe, de 2019 a 2023.

Para isso, foram utilizados os seguintes códigos de APAC: 06.04.38.001-1; 06.04.38.006-2; 06.04.38.009-7; 06.04.38.012-7; 06.04.38.013-5; 06.04.38.002-0; 06.04.38.003-8; 06.04.38.010-0; 06.04.38.008-9; 06.04.38.004-6; 06.04.38.005-4; 06.04.38.011-9; 06.04.69.002-9; 06.04.38.007-0; 06.04.32.015-9.

Por fim, foi aplicado um filtro de idade (≥ 18 anos) e por CID (M07.0; M07.2 e M07.3).

A Tabela 34 mostra o número de pacientes únicos obtidos na análise descrita anteriormente.

Tabela 34. Número de paciente únicos por tratamento.

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Adalimumabe	10.232	9.974	9.926	10.510	3.150
Certolizumabe pegol	0	0	296	548	470
Etanercepte	4.439	5.461	4.334	3.297	2.132
Golimumabe	747	1.099	1.831	2.380	2.109
Infliximabe	1.725	1.784	1.837	2.810	1.435
Secuquinumabe	1.455	3.110	4.410	5.308	4.682
Tofacitinibe	0	0	79	313	275

Fonte: Elaboração própria.

Com base nos valores obtidos, os pacientes únicos por tratamento para os próximos anos foram estimados no cenário base utilizando uma tendência linear (Tabela 35), posteriormente os pacientes foram projetados utilizando o crescimento populacional em cenário alternativo (Tabela 36).

Tabela 35. População projetada – Cenário base.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes	18.733	18.357	17.995	17.651	17.314

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 36. População projetada – Cenário alternativo.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes	14.527	14.655	14.778	14.895	15.009

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7 Market-share

Com base nos dados levantados por demanda aferida apresentados anteriormente, o *market-share* do cenário atual foi calculado com base no número de pacientes únicos com cada medicamento no ano de 2023. Para o cenário projetado, foi considerado que Taltz® (ixeqizumabe) iniciaria o primeiro ano com 2% de participação, aumentando para 4%, 6%, 8% e 10%. A Tabela 37 apresenta o *market-share* do cenário atual e a Tabela 38 apresenta o *market-share* do cenário projetado.

Tabela 37. *Market-share* cenário atual.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Adalimumabe	22,1%	22,1%	22,1%	22,1%	22,1%
Certolizumabe pegol	3,3%	3,3%	3,3%	3,3%	3,3%
Etanercepte	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
Golimumabe	14,8%	14,8%	14,8%	14,8%	14,8%
Infliximabe	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%
Secuquinumabe	32,8%	32,8%	32,8%	32,8%	32,8%
Tofacitinibe	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 38. *Market-share* cenário projetado.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	2%	4%	6%	8%	10%
Adalimumabe	21,7%	21,2%	20,8%	20,3%	19,9%
Certolizumabe pegol	3,2%	3,2%	3,1%	3,0%	3,0%
Etanercepte	14,7%	14,4%	14,1%	13,8%	13,5%
Golimumabe	14,5%	14,2%	13,9%	13,6%	13,3%
Infliximabe	9,9%	9,7%	9,5%	9,3%	9,1%
Secuquinumabe	32,2%	31,5%	30,9%	30,2%	29,6%
Tofacitinibe	1,9%	1,9%	1,8%	1,8%	1,7%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resultados

7.3.1 Impacto orçamentário – cenário base

A estimativa de impacto orçamentário do cenário base é de R\$ 2,84 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 40,42 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 39.

Tabela 39. Resultado impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	265.928.158	222.714.085	218.313.153	214.146.503	210.058.830
Cenário projetado	267.681.116	226.735.193	223.770.561	220.988.152	218.228.657
Total	1.752.958	4.021.108	5.457.409	6.841.649	8.169.827

Fonte: Elaboração própria.

7.3.2 Impacto orçamentário – cenário alternativo

O cenário alternativo considera a projeção de pacientes utilizando a projeção populacional. O resultado do cenário alternativo é de R\$ 2,20 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 32,99 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 40.

Tabela 40. Resultado impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	206.216.817	178.055.363	179.542.100	180.944.838	182.329.709
Cenário projetado	207.576.167	181.023.024	183.811.328	186.537.694	189.256.271
Total	1.359.350	2.967.661	4.269.228	5.592.856	6.926.562

Fonte: Elaboração própria.

8. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha quando comparado a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe. Foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise. (74–76)

Em revisão sistemática com meta-análise publicada por Lu *et al.*, 2019 (74), o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg, certolizumabe pegol e tofacitinibe para ACR20. Entretanto, para PASI75, o uso de ixequizumabe levou a maior chance de alcançar esse desfecho que tofacitinibe, não diferindo significativamente das demais comparações. (74)

Já em Mease *et al.*, 2023 (75), o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente de todos os comparadores e doses avaliados para ACR20, ACR50 e ACR70, com exceção de golimumabe 2 mg/kg que apresentou um resultado melhor que a intervenção de interesse. Um resultado similar foi observado para o escore vdH-S. Entretanto para os desfechos PASI75, PASI 90 e PASI100, o uso de ixequizumabe levou a maior probabilidade de alcançar os desfechos PASI que secuquinumabe 150 mg, secuquinumabe 150 mg sem dose inicial, certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg, adalimumabe 40 mg, golimumabe 50 mg, tofacitinibe 5 mg e etanercepte 25 mg, não sendo reportadas diferenças significativas entre a intervenção e os demais comparadores. (75)

Nash *et al.*, 2023 (76) avaliaram exclusivamente desfechos reportados pelos pacientes. Para o HAQ-DI, que avalia incapacidade, ixequizumabe apresentou uma redução média significativamente maior que secuquinumabe 150 mg. Não foram reportadas diferenças significativas para esse desfecho frente a etanercepte 25 mg, infliximabe 5 mg/kg, certolizumabe pegol 200 mg, golimumabe 50 mg, secuquinumabe 300 mg, adalimumabe 40 mg, certolizumabe pegol 400 mg, tofacitinibe 5 mg e secuquinumabe 150 mg sem dose inicial. Ainda, ixequizumabe foi estatisticamente similar aos comparadores para o componente mental do SF-36. Para o componente físico desse instrumento, ixequizumabe apresentou resultados significativamente superior a tofacitinibe 5 mg, secuquinumabe 150 mg e 150 mg sem dose inicial, sem diferenças significativas entre os demais comparadores. (76)

Em termos de segurança, nenhum dos artigos que avaliou esse tipo de desfecho apresentou diferença significativa entre ixequizumabe e adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe para EAs e EAs graves. Tais resultados indicam similaridade estatística entre ixequizumabe e seus comparadores. (74,75)

Os resultados da análise de custo-minimização demonstram que Taltz® (ixequizumabe) estaria relacionado a uma economia de recursos frente a infliximabe e secuquinumabe. Em relação a outros comparadores apresenta um incremento de custos. Na análise de impacto orçamentário desenvolvida, a incorporação de TALTZ® (ixequizumabe) está associada a um incremento de custos totais em 5 anos de aproximadamente R\$ 26,24 milhões e R\$ 21,11 milhões no cenário base e no cenário alternativo, respectivamente.

Nesse cenário, conclui-se que de TALTZ® (ixequizumabe) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha no contexto do SUS, permitindo que os pacientes tenham acesso a mais uma alternativa terapêutica para artrite psoriásica, o que proporcionará maior adequação à individualidade de cada paciente acometido.

9. Referências bibliográficas

1. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis. StatPearls. 2024.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática (PCDT). 2021. p. 40.
3. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Andersen MD, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213–23.
4. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug 27;18(8):465–79.
5. Gossec L, Coates LC, De Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: A comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):743–50.
6. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101692.
7. Felbo SK, Terslev L, Østergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl.(5):24–34.
8. Toussiro E. Ixekizumab: an anti- IL-17A monoclonal antibody for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(1):101–7.
9. Ministério da Saúde(Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: artrite psoriática. Portaria SAS/MS nº 1.204 de 4 de novembro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 47–80.
10. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):2–29.
11. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JYM, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):851–64.
12. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94.
13. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279–89.
14. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic

- arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Aug;48(1):28–34.
15. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis in a Large Cohort of Brazilian Patients with Psoriasis. *J Rheumatol*. 2015;42(5):829–34.
 16. Gutierrez Ardila M, Reyes J, Santana C, Alexandre R. Psoriatic arthritis prevalence in psoriatic cases Brazil, Chile and Colombia. *Value Heal*. 2018;21(Suppl. 3):S301.
 17. Rossetto CN, Palominos PE, Machado NP, dos Santos Paiva E, Azevedo VF. Epidemiological analysis of patients with psoriatic arthritis in follow-up at the Brazilian Unified Health System. *Adv Rheumatol*. 2023 Sep 7;63(1):47.
 18. Arthritis Foundation. What is psoriatic arthritis? [Internet]. Available from: <https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/psoriatic-arthritis/what-is-psoriatic-arthritis.php>
 19. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009 Jan;11(1):214.
 20. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):438–47.
 21. Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957–70.
 22. Dewing KA. Management of patients with psoriatic arthritis. *Nurse Pract*. 2015 Apr;40(4):40–6.
 23. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015 Apr 8;34(4):745–53.
 24. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017 Jan 30;8(1):e0004.
 25. Moraes FA, da Silva MRR, dos Santos JBR, Acurcio FA, Almeida AM, Kakehasi AM, et al. Health-Related Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Findings and Implications. *Value Heal Reg Issues*. 2021 Dec;26:135–41.
 26. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(21–22):791–5.
 27. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:298–304.
 28. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643–63.
 29. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012;359(1–2):419–29.
 30. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, Sanmartí R, Ramírez J, González-Álvaro I, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R93.
 31. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis

- and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
32. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):141–50.
 33. Brembilla NC, Senra L, Boehncke W-H. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 2018 Aug 2;9:1682.
 34. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 Sep 27;29(11):1343–7.
 35. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Jun 5;34(6):1019–23.
 36. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011 Feb 17;30(2):269–73.
 37. Chen W-S, Chang Y-S, Lin K-C, Lai C-C, Wang S-H, Hsiao K-H, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chinese Med Assoc.* 2012 Jul;75(7):303–8.
 38. Schön MP. The plot thickens while the scope broadens: a holistic view on IL-17 in psoriasis and other inflammatory disorders. *Exp Dermatol.* 2014 Nov 10;23(11):804–6.
 39. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 28;60(6):1647–56.
 40. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R95.
 41. Bichakjian CK, Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):574–97.
 42. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 May 4;14(5):405–17.
 43. Freitas Nuñez D, Madrid-García A, Leon L, Candelas G, Núñez M, Bello N, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Psoriatic Arthritis Patients: A Longitudinal Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep 21;8(3):1341–54.
 44. Gossec L, Walsh JA, Michaud K, Holdsworth E, Peterson S, Meakin S, et al. Effect of Fatigue on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Psoriatic Arthritis: Findings From a Real-World Survey. *J Rheumatol.* 2022 Jul 15;jrheum.211288.
 45. Lopes N, Dias LLS, Azulay-Abulafia L, Oyafuso LKM, Suarez MV, Fabricio L, et al. Humanistic and Economic Impact of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Brazil. *Adv Ther.* 2019;36(10):2849–65.
 46. Bergman MJ, Zueger P, Patel J, Saffore CD, Topuria I, Cavanaugh C, et al. Clinical and Economic Benefit of Achieving Disease Control in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Retrospective Analysis from the OM1 Registry. *Rheumatol Ther.* 2022 Nov

4;

47. Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC. Current treatments and recommendations for Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101680.
48. Yonekura CL, Oliveira RDR, Tilton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(Suppl. 2):477–83.
49. Acurcio F, Machado M, Moura C, Ferre F, Guerra Júnior A, Andrade E, et al. Medication persistence of DMARDs and anti-TNF agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Brazil. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1489–96.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance [TA537]. Genova: NICE; 2018. p. 17.
51. Eli Lilly do Brasil Ltda. Taltz (ixekizumabe) [Bula]. 2022. p. 34.
52. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - ANVISA: Taltz [Internet]. 2024 [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351810931201604/?substancia=26156>
53. US Food and Drug administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
54. European Medicines Agency (EMA). Taltz ixekizumab [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
55. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - IXEKIZUMAB INJECTION 80 MG IN 1 ML PRE-FILLED SYRINGE, INJECTION 80 MG IN 1 ML PRE-FILLED PEN, TALTZ® ELI LILLY. 2018;(July):1–38.
56. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). CADTH Common drug review: Pharmacoeconomic Review Report: Ixekizumab (Taltz — Eli Lilly Canada Inc.). CADTH; 2018. p. 40.
57. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicine: ixekizumab (brand name: Taltz) for psoriatic arthritis. SMC; 2018.
58. Carneiro S, Palominos PE, Anti SMA, Assad RL, Gonçalves RSG, Chiereghin A, et al. Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis. *Adv Rheumatol*. 2021 Dec 24;61(1):69.
59. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S700–12.
60. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Bio-manguinhos Adalimumabe [Bula]. 2023. p. 81.
61. UCB Biopharma Ltda. Cimzia® (certolizumabe pegol) [Bula]. 2023. p. 166.

62. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Bio-manguinhos etanercepte [Bula]. 2023. p. 27.
63. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. AVSOLA® (infliximabe) [Bula]. 2022. p. 35.
64. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Bio-manguinhos Golimumabe [Bula]. 2022. p. 63.
65. Novartis Biociências SA. Cosentyx (secuquinumabe) [Bula]. 2023. p. 156.
66. Pfizer Brasil Ltda. Xeljanz® (citrato de tofacitinibe) [Bula]. 2023. p. 65.
67. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
68. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
69. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 68 p.
70. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
71. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
72. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
73. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
74. Lu C, Wallace BI, Waljee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):381–8.
75. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Rajalingam R, Peterson S, Hassan F, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2023;62(4):1417–25.
76. Nash P, Dutz JP, Peterson S, Patel BP, Eaton K, Shawi M, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of therapies for psoriatic arthritis on patient-reported outcomes. *BMJ Open*. 2023;13(11):1–9.
77. Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of th. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
78. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–

27.

79. Mease PJ, McInnes IB, Tam L-S, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology*. 2021 May 14;60(5):2109–21.
80. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123–31.
81. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2020 Jun;24(29):1–314.
82. Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, Shuler CL, Lin C-Y, Lee CH, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open*. 2017;3(2):e000567.
83. Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of t. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
84. Van Der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367–77.
85. Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology*. 2018;57(10):1777–88.
86. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin- 6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(3):563–71.
87. Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, Wei JCC, Gallo G, Birt J, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: Integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):38.
88. Tillett W, Lin CY, Trevelin Sprabery A, Birt JA, Kavanaugh A. Clinically meaningful improvement in work productivity loss in active psoriatic arthritis: post-hoc analysis of SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1227–30.
89. Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, Lespessailles E, Helliwell PS, Kameda H, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology*. 2020 Oct 1;59(10):2774–84.
90. Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, De La Torre I, Li L, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological

- disease-modifying antirheumatic drug: Final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1310–9.
91. Wang S-H, Yu C-L, Wang T-Y, Yang C-H, Chi C-C. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Preventing Radiographic Progression in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2022 Oct 8;14(10):2140.
 92. Kameda H, Hagimori K, Morisaki Y, Holzkämper T, Konomi A, Dobashi H. Ixekizumab Efficacy in Patients with Severe Peripheral Psoriatic Arthritis: A Post Hoc Analysis of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (SPIRIT-P1). *Rheumatol Ther*. 2023 Dec 19;10(6):1683–703.
 93. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3306–13.
 94. Bagattini ÂM, Camey SA, Miguel SR, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, de C. Teixeira MA, et al. Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample. *Value Heal Reg Issues*. 2018 Dec;17:88–93.

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



ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

ANEXO 2. PREÇO - TALTZ®

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

PROJETO

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze). Apesar disso, o AMSTAR-2 não se propõe a gerar um escore global. (81)

Todas as revisões sistemáticas com meta-análise incluídas apresentaram grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas. (74,76,77)



Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

		Lu, 2019 (74)		Mease, 2023 (77)		Nash, 2023 (76)
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) População (x) Intervenção (x) Grupo comparador (x) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?*	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (x) Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca (X) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (x) Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca (x) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (x) Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca (x) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

		(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo		(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo		(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)	(x) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

		Para Sim, deter também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área () Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Sim () Não (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Sim () Não (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Sim () Não (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:
	() Não	(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Não	(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	() Não	(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:
	() Sim parcial (x) Não	() Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante	() Sim parcial (x) Não	() Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante	() Sim parcial (x) Não	() Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):	() Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):
	() Sim parcial (x) Não	() Descreveram população	(x) Sim parcial () Não	(x) Descreveram população	() Sim parcial (x) Não	(x) Descreveram população

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

detalhes adequados?	quando	(x) Descreveram intervenções	(x) Descreveram intervenções	(x) Descreveram intervenções
		(x) Descreveram comparadores	(x) Descreveram comparadores	(x) Descreveram comparadores
		(x) Descreveram desfechos	(x) Descreveram desfechos	() Descreveram desfechos
		(x) Descreveram os desenhos de estudos	(x) Descreveram os desenhos de estudos	(x) Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
		() Descreveram população em detalhes	(x) Descreveram população em detalhes	() Descreveram população em detalhes
		() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)	(x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)	() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		() Descreveram o cenário do estudo	() Descreveram o cenário do estudo	() Descreveram o cenário do estudo
		(x) Tempo de seguimento	(x) Tempo de seguimento	(x) Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
	(x) Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	() Sim parcial	(x) Alocação não oculta, e	() Sim parcial	() Alocação não oculta, e	() Sim parcial	() Alocação não oculta, e
	() Não		(x) Não		(x) Não	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

individuais que foram incluídos na revisão?*	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaaios clínicos não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	(x) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Ensaaios clínicos não-randomizados Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (x) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB:	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaaios clínicos não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Ensaaios clínicos não-randomizados Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e () Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB:	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaaios clínicos não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Ensaaios clínicos não-randomizados Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e () Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
---	--	---	--	---	--	---

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaaios clínicos não-randomizados

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis

() E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaaios clínicos não-randomizados

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis

() E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaaios clínicos não-randomizados

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

() E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o	() Sim (x) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (x) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o	() Sim (x) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (x) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

		provável impacto do Risco de viés aos resultados.		provável impacto do Risco de viés aos resultados.		provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	() Sim (x) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	() Sim (x) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (x) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer	(x) Sim () Não	Para SIM: (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU	(x) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU	(x) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

**financiamento que eles
receberam para
condução da revisão?**

() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

(x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

(x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea, 2017. (81)

PROG
HIA

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Coates et al.	2017	(82)	Comparador não está de acordo com a PICO.
2. Mease et al.	2017	(83)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
3. Van Der Heijde et al.	2018	(84)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
4. Gottlieb et al.	2018	(85)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
5. Wu et al.	2018	(86)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
6. Gladman et al.	2019	(87)	Comparador não está de acordo com a PICO.
7. Mease et al.	2020	(80)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
8. Tillett et al.	2020	(88)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
9. Chandran et al.	2020	(89)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
10. Smolen et al.	2020	(90)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.
11. Wang et al.	2022	(91)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
12. Kameda et al.	2023	(92)	População (pacientes <i>naïves</i>) não está de acordo com a PICO.

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment – versus adalimumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR20							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
ACR50							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR70							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI90							

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Certainty assessment – <i>versus</i> adalimumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

PASI100

1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Segurança

2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. A. Inclui estimativas de efeito que diferem entre si (com e sem diferenças significativas). b. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO.

Certainty assessment – <i>versus</i> etanercepte							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR20							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Certainty assessment – <i>versus</i> etanercepte							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR50							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR70							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI90							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI100							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Certainty assessment – versus etanercepte							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Segurança							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. A. Inclui estimativas de efeito que diferem entre si (com e sem diferenças significativas). b. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO.

Certainty assessment – versus golimumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR20							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR50							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR70							

Certainty assessment – <i>versus golimumabe</i>							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

PASI75

2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

PASI90

1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

PASI100

1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Segurança

2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. a. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO.

Certainty assessment – <i>versus</i> infliximabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR20							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
ACR50							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR70							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI90							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Certainty assessment – versus infliximabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

PASI100

1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Segurança

2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. A. Inclui estimativas de efeito que diferem entre si (com e sem diferenças significativas). b. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO.

Certainty assessment – versus secuquinumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

ACR20

2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

ACR50

Certainty assessment – <i>versus</i> secuquinumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
	ACR70						
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI90							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI100							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Certainty assessment – <i>versus</i> secuquinumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. a. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO.

Certainty assessment – <i>versus</i> certolizumabe pegol							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR20							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR50							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR70							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Certainty assessment – versus certolizumabe pegol							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
PASI75							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI90							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI100							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. a. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO. b. Inclui estimativas de efeito que diferem entre si (com e sem diferenças significativas).

Certainty assessment – <i>versus</i> tofacitinibe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ACR20							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR50							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
ACR70							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI90							
1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Certainty assessment – <i>versus</i> tofacitinibe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

PASI100

1	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	---	-------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------

Segurança							
2	Revisões sistemática contendo ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*. a. Inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos, o que não necessariamente é a população de interesse da PICO.



ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

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

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

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

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

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

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que	Sim ☐

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

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

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

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

R: Não

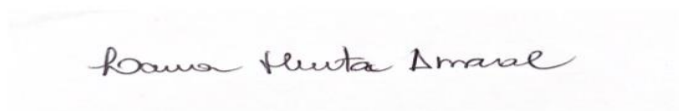
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

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

04/03/2024



Assinatura

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade	Sim ☐

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

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

R: Não

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

R: Não

DECLARAÇÃO:

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

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

04/03/2024

Letícia Lucia dos Santos Vies

Assinatura

Nome: Gabriel Leonel Marasco	
Instituição: ORIGIN Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim ☐ Não ☒

124

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

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

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

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

R: Não

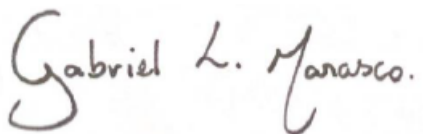
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

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

04/03/2024



Assinatura

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

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

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

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

05/03/2024

Tayná Sequeira Valério

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

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

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

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

convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

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

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

Nome: Juliana Caram Zerey	
Instituição: Eli Lilly and Company	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade,	Sim ☒

132

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

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

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Funcionária da Eli Lilly do Brasil durante o período de confecção deste dossiê e possui ações da empresa	Juliana Caram	salário	Outubro 2022 - atual
4	Trabalho na empresa detentora da patente da tecnologia submetida	Eli Lilly	N/A	Outubro 2022 - atual

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

DECLARAÇÃO:

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

14/03/2024

Aline Moreira Antonace Dias

Assinatura

Nome: Aline Moreira Antonace Dias

Instituição: Eli Lilly and Company

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?

Sim ☒

Não ☐

2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?

Sim ☒

Não ☐

3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?

Sim ☒

Não ☐

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que

Sim ☒

137

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

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

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

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Funcionária da Eli Lilly do Brasil durante o período de confecção deste dossiê e possui ações da empresa	Aline Antonace	salário	Julho 2012 - atual

4	Trabalho na empresa detentora da patente da tecnologia submetida	Eli Lilly	N/A	Julho 2012 - atual
---	--	-----------	-----	--------------------

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

R: Não

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

R:Não

Questão

DECLARAÇÃO:

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

14/03/2024

Assinatura

Aline Moreira A. Dias

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

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

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

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

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Funcionária da Captativa/Eli Lilly do Brasil durante o período de confecção deste dossiê	Clarice Origassa	N/A - salário	Março 2023 - atual

4	Trabalho para empresa detentora da patente da tecnologia submetida	Eli Lilly	N/A	Março 2023 - atual
---	--	-----------	-----	--------------------

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

R: Não

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

R: Não

Questão

DECLARAÇÃO:

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eli Lilly.

14/03/2024

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Daniel S. Ayres". The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Assinatura

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Eli Lilly.