

Parecer Técnico-Científico

TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe

Parecer Técnico-Científico

TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe

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 psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Eli Lilly.

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

REVISORES: Joyce Pinheiro⁵, 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 Bióloga. Medical Affairs Professional na Eli Lilly.

⁶ Administradora, analista de Acesso Estratégico na Eli Lilly.

⁷ Nutricionista, gerente de Acesso Estratégico na Eli Lilly.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A psoríase está associada a pior qualidade de vida, menor produtividade no trabalho e maiores custos de saúde. Além disso, essa enfermidade possui estigmas sociais relacionados ao contágio, podendo causar exclusão social e discriminação. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falham, são contraindicados ou apresentam toxicidade ao adalimumabe em primeira etapa de biológico, devem receber secuquimumabe (anti IL-17), ustequimumabe (anti IL-12 e IL-23) ou risankizumabe (anti IL-23), como segunda etapa. Apesar dos biológicos representarem um grande avanço para o tratamento da psoríase, sabe-se que a abordagem terapêutica da doença deve ser individualizada, principalmente com a disponibilização de tratamentos biológicos diversos, para que o manejo da doença possa ocorrer com minimização de risco de efeitos colaterais e maximização de eficácia. 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 psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso [EA]) ou contraindicação ao adalimumabe é eficaz e seguro quando comparado a ustequimumabe, risankizumabe e secuquimumabe?

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

População-alvo: Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

Tecnologia: TALTZ® (ixequizumabe).

Comparadores: Ustequimumabe, risankizumabe e secuquimumabe.

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 (2016), Canadá (2016), da Escócia (2017) e do Reino Unido (2017).

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 incluídos onze artigos, que reportaram dados do ensaio clínico randomizado (ECR) IXORA-S, quatro revisões sistemáticas com meta-análise e um ECR que comparou ixequizumabe a secuquimumabe. Em revisão sistemática com meta-análise publicada por Sawyer *et al.*, 2019, o uso de ixequizumabe levou a resultados significativamente superiores que ustequimumabe e secuquimumabe para os desfechos *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 50, PASI75, PASI90 e PASI100 ao fim do período de indução (12 semanas). Na publicação de Armstrong *et al.*, 2022, a comparação indireta entre ixequizumabe e ustequimumabe levou a maior chance da intervenção alcançar PASI75, PASI90 e PASI100 frente ao comparador em intervalo de 48 a 56 semanas. Blauvelt *et al.*, 2022, conduziram revisão sistemática com meta-análise que avaliou os desfechos em 52 semanas. Nessa análise, ixequizumabe apresentou resultados significativamente melhores para PASI90 e PASI100 que secuquimumabe e ustequimumabe, sem diferenças significativas para a comparação com risankizumabe. A revisão sistemática com meta-análise mais recente não indicou diferenças significativas entre ixequizumabe e os comparadores secuquimumabe,

risanzumabe e ustekinumabe para os desfechos PASI75, qualidade de vida e EA grave. Por outro lado, o uso de ixekizumabe mostrou superioridade estatística frente a secuquimabe e ustekinumabe para PASI90, não diferindo de risanzumabe. Ixekizumabe também levou a risco significativamente menor de EA que risanzumabe e ustekinumabe, não diferindo de secuquimabe. O ECR IXORA-S comparou o uso de ixekizumabe a ustekinumabe. Nessa comparação, ixekizumabe apresentou resultados significativamente superiores ao comparador para os desfechos PASI75, PASI90, PASI100 e *Static Physician's Global Assessment* (0,1) em 12 e 24 semanas. Em 52 semanas, tal superioridade foi mantida, assim como foram observados benefícios cumulativos de ixekizumabe *versus* ustekinumabe para PASI, *numerical rating scale* (NRS) prurido e *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Em termos de segurança, ixekizumabe apresentou um perfil estatisticamente similar a ustekinumabe, sendo mantido em até 52 semanas. Por fim, AlMutari *et al.*, 2021 conduziram um ECR que comparou ixekizumabe a secuquimabe. Nessa análise, o uso de ixekizumabe levou a resultados significativamente superiores em termos de PASI75, PASI90, *Physician's Global Assessment* (0,1), DLQI (0,1) quando comparado a secuquimabe em 12 semanas. Além disso, o perfil de EAs foi similar entre os grupos ao longo de 52 semanas.

Qualidade da evidência:

Versus ustekinumabe

PASI50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PGA	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Versus secuquimabe

PASI50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PGA	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
QVRS	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Versus risanzumabe

PASI50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PGA	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Síntese de informações econômicas: Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de Taltz® (ixekizumabe), comparado a ustekinumabe, secuquimabe e risanzumabe, para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe. Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade. O modelo utilizado foi o modelo já validado em discussões prévias sobre a psoríase na Conitec, disponibilizado publicamente pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional do Coração (NATS-INC). Com base

nos resultados do modelo econômico, observa-se que Taltz® (ixequizumabe) é um tratamento biológico custo-efetivo quando comparado aos medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de psoríase moderada a grave, uma vez que mantém o perfil de eficiência apresentado pelas tecnologias hoje disponíveis. Vale pontuar que os resultados são baseados no resultado do modelo econômico aqui apresentando, que foi desenvolvido seguindo os modelos previamente utilizados pela CONITEC. Para o impacto orçamentário, 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 risankizumabe, ustekinumabe e secukinumabe, de 2017 a 2023. Com base nos valores obtidos, os pacientes únicos por tratamento para os próximos anos foram estimados no cenário base utilizando uma tendência linear e para o cenário alternativo utilizando o crescimento populacional. 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® (ixequizumabe) iniciaria o primeiro ano com 8% de participação, aumentando para 10%, 13%, 17% e 19%. Os resultados do impacto orçamentário demonstram que a incorporação de Taltz® (ixequizumabe) resultaria em um incremento de custos para o SUS. Vale pontuar que os resultados de incremento são muito inferiores aos resultados apresentados no Relatório de Recomendação nº 534/2020 após consulta pública.

Considerações finais: O uso de ixequizumabe mostrou-se eficaz e seguro no tratamento pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

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.....	17
2.3 Etiologia e fatores de risco.....	18
2.4 Fisiopatologia	20
2.4.1 Interleucina 17	21
2.5 Diagnóstico e classificação.....	21
2.5.1 Gravidade e extensão da doença.....	22
2.6 Impacto da doença.....	23
2.7 Tratamento.....	24
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	26
3. Descrição da tecnologia proposta.....	27
3.1 Posologia e modo de administração.....	28
3.2 Mecanismo de ação	28
3.3 Informações de mercado	28
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	28
3.5 Posicionamento da tecnologia no cenário atual	30
4. Descrição das tecnologias alternativas	31
5. Evidências científicas.....	32
5.1 Questão do Estudo	32
5.1.1 Intervenção	32

5.1.2	População	32
5.1.3	Comparação	33
5.2	Estratégia de busca	33
5.2.1	Fontes de dados	33
5.2.2	Vocabulário controlado.....	33
5.3	Crerários de seleção e exclusão dos artigos.....	37
5.4	Seleção e extração.....	37
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	38
5.4.2	Qualidade da evidência	38
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	39
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	40
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	71
6.	Avaliação Econmica	74
6.1	Introdução	74
6.2	Métodos	75
6.2.1	População alvo	75
6.2.2	Intervenção	75
6.2.3	Comparadores	75
6.2.4	Desfechos considerados no modelo	75
6.2.5	Modelo econômico	76
6.2.6	Perspectiva	77
6.2.7	Horizonte temporal	77
6.2.8	Taxa de desconto	77
6.2.9	Dados de efetividade.....	78
6.2.10	Dados de utilidade.....	79
6.2.11	Dados de custo	79
6.2.12	Análise de sensibilidade probabilística	82
6.3	Resultados	83
6.3.1	Análise de custo-efetividade	83
6.3.2	Análise de sensibilidade probabilística	85
7.	Impacto orçamentário.....	86
7.1	Introdução	86
7.2	Métodos	87
7.2.1	Intervenção	87

7.2.2	Comparadores	87
7.2.3	Perspectiva	87
7.2.4	Horizonte temporal	87
7.2.5	Dados de custo	87
7.2.6	População alvo	88
7.2.7	Market-share.....	89
7.3	Resultados	90
7.3.1	Impacto orçamentário – cenário base	90
7.3.2	Impacto orçamentário – cenário alternativo	91
8.	Considerações finais.....	92
9.	Referências bibliográficas	95
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – TALTZ®		103
ANEXO 2. PREÇO - TALTZ®		104
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		105
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		106
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		122
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		123
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		127

Lista de siglas e abreviações

ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
AUC	Área sob a curva
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life – 3 Dimensions</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
EQ-PsO	<i>European Quality of Life for Psoriasis</i>
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IL-17	Interleucina 17
IPD AUC	Área sob a curva dos dados individuais de cada paciente
IXE	Ixequizumabe
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MHC	Complexo de histocompatibilidade maior
MMCDs	Medicamentos modificadores do curso doença
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRI	Imputação de não respondedor
NRS	<i>Numerical rating scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>

PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PtGA	<i>Patient Global Assessments</i>
PUVA	Psoraleno + Radiação ultravioleta A
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SF-36	<i>Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
sPGA	<i>Static Physician's Global Assessment</i>
SUM AUC	Área sob a curva baseada nos resumos dos dados
SUS	Sistema Único de Saúde
Th1	Linfócitos T auxiliares 1
Th2	Linfócitos T auxiliares 2
UST	Ustequinumabe
UVB	Radiação ultravioleta B
WPAI:PsO	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Psoriasis</i>

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais dados demográficos e prevalência de psoríase, de acordo com a região geográfica do Brasil.	18
Tabela 2. Registro Taltz® (ixequizumabe) pela ANVISA.	27
Tabela 3. Avaliações de agências de ATS.	29
Tabela 4. Características dos medicamentos recomendados.	31
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	32
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	34
Tabela 7. Estratégias de busca.	36
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	38
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	40
Tabela 10. Principais estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas e meta-análise).	41
Tabela 11. Principais estudos incluídos para análise (ECRs).	43
Tabela 12. Análise pareada da razão de risco ajustava pelo placebo.	46
Tabela 13. Análise pareada dos desfechos de eficácia.	47
Tabela 14. Análise pareada dos desfechos de segurança.	48
Tabela 15. Razão de risco relativo entre as terapias.	49
Tabela 16. Comparações indiretas de eficácia e segurança.	50
Tabela 17. Respostas clínicas em 12 e 24 semanas.	53
Tabela 18. EAs durante período de tratamento de 24 semanas.	55
Tabela 19. Probabilidade de resposta clínica na semana 52.	56
Tabela 20. EAs na semana 52.	59
Tabela 21. Variação nos desfechos de QVRS reportados pelos pacientes com psoríase tratados com ixequizumabe ou ustequinumabe por 52 semanas.	65
Tabela 22. Respostas clínicas em 12 semanas.	69
Tabela 23. EAs de acordo com o grupo de tratamento.	70
Tabela 24. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> ustequinumabe)	72
Tabela 25. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> secuquinumabe)	72
Tabela 26. Classificação da qualidade das evidências (<i>versus</i> risanquizumabe)	73
Tabela 27. Características do estudo desenvolvido.	74
Tabela 28. Probabilidades de resposta utilizadas no modelo econômico.	78
Tabela 29. Probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo econômico.	78
Tabela 30. Dados de utilidade utilizados no modelo econômico.	79

Tabela 31. Custos de tratamentos com medicamentos biológicos.	80
Tabela 32. Custo de manejo dos pacientes em manutenção com medicamento biológicos.	81
Tabela 33. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística.	82
Tabela 34. Resultados do modelo econômico.	84
Tabela 35. Características da análise de impacto orçamentário.	86
Tabela 36. Número de pacientes únicos por tratamento.	88
Tabela 37. População projetada – Cenário base.	88
Tabela 38. População projetada – Cenário alternativo.	89
Tabela 39. Market-share cenário atual.	90
Tabela 40. Market-share cenário projetado.	90
Tabela 41. Resultado impacto orçamentário – cenário base (R\$).	91
Tabela 42. Resultado impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).	91

Lista de figuras

Figura 1. Fatores de risco para o início e a exacerbação da psoríase.	19
Figura 2. Diagrama esquemático das três fases da patogênese da psoríase.	20
Figura 3. Fluxograma de tratamento da psoríase.	25
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	39
Figura 5. Avaliação por subgrupo de tratamento (PASI90: barras preenchidas; PASI100: barras listradas). a: taxa de resposta em 12 semanas; b: taxa de resposta em 52 semanas.	58
Figura 6. Taxa de benefício cumulativo nas semanas 12, 24 e 52 para PASI, NRS prurido e DLQI utilizando as taxas de IPD AUC e SUM AUC.	61
Figura 7. PtGA ao longo de 52 semanas.	62
Figura 8. (A) variação numérica no NRS; (B) proporção de pacientes que alcançou diferença minimamente importante no NRS; (C) NRS (0) em até 52 semanas.	63
Figura 9. (A) variação na EVA; (B) proporção de pacientes que alcançou EVA (0) para dor na pele em até 52 semanas.	63
Figura 10. (A) variação no escore total do DLQI; (B) proporção de pacientes que alcançou DLQI (0,1) em até 52 semanas.	64
Figura 11. Variação no componente físico (A) e mental (B) do SF-39 em até 52 semanas.	65
Figura 12. Variação dos domínios de (A) absenteísmo, (B) presenteísmo, (C) perda de produtividade laboral e (D) comprometimento das atividades do WPAI:PsO em até 52 semanas.	66
Figura 13. Representação do modelo econômico utilizado.	76
Figura 14. Plano de custo-efetividade com todas as estratégias comparadas.	84
Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.	85
Figura 16. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.	106

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

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

Psoríase em placas:

Tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso [EA]) ou contraindicação ao adalimumabe.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A psoríase é uma doença cutânea inflamatória complexa e crônica, com alta prevalência (afetando de 2 a 3% das pessoas no mundo) e comorbidades associadas. Caracteriza-se por hiperplasia epidérmica e infiltração dérmica de células do sistema imune. (1,2) Existem diversas formas clínicas da psoríase, sendo a psoríase em placas a mais frequente. (3) Dados da literatura apontam que cerca de 20% dos pacientes com psoríase em placas apresentam doença moderada a grave. (4)

Atualmente, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para a psoríase em placas (5), pacientes adultos com doença moderada a grave são tratados como terapia sistêmica convencional e fototerapia, e caso não respondam ou apresentem toxicidade ou contraindicação a essa terapia são indicados para o uso de adalimumabe. Para os pacientes

que falham, são contraindicados ou apresentam toxicidade ao adalimumabe são recomendados o uso de risanquizumabe, secuquimumabe e ustequimumabe. (5)

Logo, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe possuem três alternativas terapêuticas em termos de terapia biológica. (5) Entretanto, sabe-se que nem todos os pacientes responderão satisfatoriamente ao agente biológico utilizado em primeira linha (adalimumabe, no caso do SUS), sendo necessária a troca de terapia para um outro agente biológico, de forma a obter melhora das lesões e melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Para atender os objetivos terapêuticos, a troca de biológico se tornou comum na prática clínica, seja por uma molécula da mesma classe terapêutica, ou de uma classe diferente. (6) De fato, é necessário que a escolha do biológico seja feita de forma individualizada, levando-se em conta além do perfil de cada paciente, as características de cada fármaco, de forma a minimizar questões de segurança e potencializar a eficácia. (7)

O objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de TALTZ® (ixequizumabe) como uma nova opção terapêutica para pacientes adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe no contexto do SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral

A psoríase é uma doença crônica, de caráter sistêmico, inflamatório e recorrente, que acomete a pele, as articulações e mais raramente as mucosas. (8) É causada pela resposta exacerbada das células dendríticas, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T na pele e em diversos órgãos e sistemas, justificando sua manifestação inflamatória e generalizada. (9)

As manifestações clínicas da psoríase possuem características específicas, podendo ser sobrepostas e estarem ou não associadas à artrite psoriásica. Destacam-se os seguintes tipos: psoríase em placas (também chamada de vulgar), ungueal, gutata, invertida, pustulosa e eritrodérmica, sendo, a forma em placas a manifestação clínica mais comum, compreendendo cerca de 80% a 90% dos casos. (3,10–12)

A placa eritematoescamosa é a apresentação clínica mais característica da psoríase, podendo variar de tamanho e em quantidade de acordo com a gravidade da doença, podendo acometer uma extensa área de superfície corpórea. (13–16) As placas cutâneas são eritematosas (avermelhadas), descamativas, pruriginosas e doloridas e se distribuem nas faces extensoras dos membros, tronco, face, palma das mãos e planta dos pés, região genital, unhas e couro cabeludo. (17)

2.2 Epidemiologia

De acordo com o *Global Burden Disease*, mundialmente, para o ano de 2019, a taxa de incidência global padronizada por idade para psoríase foi de 57,8 casos (intervalo de incerteza 95%: 55,8 a 59,7) por 100.000 habitantes, com 4.622.594 novos casos. Já a taxa de prevalência global

padronizada por idade para psoríase foi de 503,6 casos (intervalo de incerteza 95%: 486,9 a 519,2) por 100.000 habitantes. (2)

Estima-se que, no Brasil, 1,31% da população apresente psoríase, essa proporção variou entre as regiões brasileiras (p-valor=0,02), com valores maiores prevalências no Sul e no Sudeste (Tabela 1). (18)

Tabela 1. Principais dados demográficos e prevalência de psoríase, de acordo com a região geográfica do Brasil.

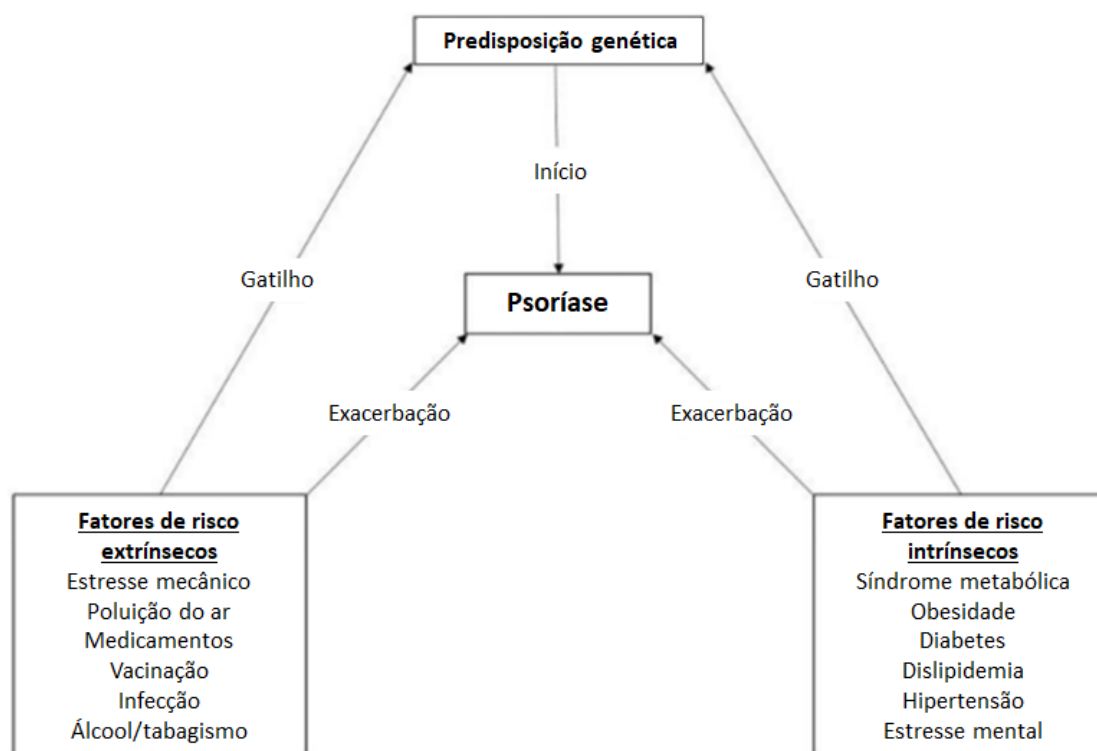
Região	Moradores	Sexo feminino - %	Média da idade – média (DP)	Prevalência da psoríase - % (IC 95%)
Sul	1.238	51,2	44,6 (21,9)	1,86 (1,11 a 2,51)
Sudeste	1.919	56,6	44,6 (22,1)	1,88 (1,30 a 2,46)
Centro-oeste	903	51,6	37,6 (20,4)	1,00 (0,50 a 1,44)
Norte	1.951	54,9	36,7 (21,0)	0,92 (0,80 a 1,33)
Nordeste	2.936	57,2	41,1 (21,5)	1,06 (0,71 a 1,42)
Total	8.947	55,2	41,0 (21,5)	1,31 (1,10 a 1,51)

Fonte: Romiti, 2017. (18) DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança.

2.3 Etiologia e fatores de risco

A psoríase é uma doença autoimune, de origem multifatorial, envolvendo fatores ambientais e genéticos. (19) Os fatores ambientes, que podem ser extrínsecos e/ou intrínsecos, estão envolvidos no desenvolvimento inicial, como forma de gatilho, e na exacerbação da psoríase. Entretanto, o fator genético é determinante para o desenvolvimento da doença (Figura 1). (20,21)

Figura 1. Fatores de risco para o início e a exacerbação da psoríase.



Fonte: Kamiya, 2019. (21)

Sabe-se que na psoríase o padrão de herança é poligênico. Familiares de primeiro grau de pacientes com a doença apresentam maior probabilidade de acometimento: cerca de 20% no caso de um genitor afetado e de 75% se ambos forem afetados. (22) Além dos marcadores relacionados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27, destaca-se o gene *PSORS1*, no complexo de histocompatibilidade maior (do inglês, *major histocompatibility complex* [MHC]) do cromossomo 6 (6p21). Nele está localizado o alelo HLA-Cw6, que confere o risco elevado ao paciente. Adicionalmente, outros *loci* nos cromossomos 1p (*PSORS7*), 1q (*PSORS4*), 3q (*PSORS5*), 4q (*PSORS3*), 17q (*PSORS2*) e 19p (*PSORS6*) foram relacionados à psoríase. (13,14,23)

2.4 Fisiopatologia

Na psoríase há uma interação entre as células do sistema imune e a pele, envolvendo linfócitos T, células dendríticas, neutrófilos e queratinócitos. Uma grande variedade de citocinas, quimiocinas e receptores de superfície celular também estão relacionados aos processos dessa patologia. (1,13,14)

O processo imune é, normalmente, o ponto de partida dos mecanismos fisiopatológicos relacionados a psoríase. Esse processo apresenta três fases: de sensibilização, silenciosa e efetora. Na fase de sensibilização, as células dendríticas entram em contato com antígenos e apresentam a macrófagos e linfócitos T auxiliares, que induzem a diferenciação de linfócitos T imaturos em linfócitos T auxiliares 1 e 17 (Th1 e Th17) e que, posteriormente, se infiltram na epiderme. Destaca-se que a fase de sensibilização não é acompanhada por nenhuma alteração da pele. A fase efetora pode ou não ser deflagrada a partir da etapa silenciosa, cujo tempo de duração é variável. A fase efetora é identificada através da ativação de células imunes cutâneas, infiltração cutânea de células imunológicas e resposta queratinocítica. Além disso, é nessa fase onde há a liberação de interleucina 17 (IL-17, também conhecida como IL-17A) (Figura 2). Considera-se que a resposta terapêutica foi bem sucedida quando há um regresso da fase efetora para a silenciosa, enquanto a recidiva clínica seria o início de uma nova fase efetora. (8,13)

Figura 2. Diagrama esquemático das três fases da patogênese da psoríase.



Fonte: Sabat, 2007. (8)

Considerando-se este modelo, observa-se que diferentes tipos celulares contribuem significativamente para o início da psoríase em diferentes momentos, o que deve ser considerado no desenvolvimento de uma nova terapia. (8)

2.4.1 Interleucina 17

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida por células T auxiliares 17, que possui um papel chave na patogênese da psoríase, ao desencadear a ativação e proliferação excessivas dos queratinócitos (células da epiderme), o que resulta na formação das placas cutâneas. Por conta disso, observa-se que os níveis de IL-17A encontram-se elevados nas lesões psoriásicas. A ligação de IL-17A aos receptores IL-17 nos queratinócitos leva a liberação de outros mediadores pró-inflamatórios, que por sua vez, recrutam mais células T auxiliares 17, neutrófilos, células dendríticas e células linfoides, perpetuando a reação inflamatória, levando a fase crônica da doença. Dessa forma, acredita-se que a via IL-17A é um alvo terapêutico promissor no tratamento da psoríase em placas. (24,25)

2.5 Diagnóstico e classificação

Segundo o PCDT de psoríase atualmente vigente, publicado em 2021, o diagnóstico da psoríase é clínico, no entanto, em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica, para confirmação diagnóstica a técnica de biópsia de pele pode ser utilizada. (5)

O PCDT preconiza que o diagnóstico diferencial seja realizado com observação de eczemas, micoses, micose fungoide, lúpus cutâneo, líquen plano, parapsoríase em placas, pitiríase rósea, pitiríase rubra pilar, doença de Bowen e sífilis secundária. (5)

Microabscessos de Munro são característicos da psoríase e sua formação se inicia por meio do início da formação da placa psoriaca, pois há edema dérmico, ectasia de vasos da papila dérmica e infiltrado perivascular composto de células T, CD8, monócitos e macrófagos, que posteriormente, aumentam a densidade do infiltrado celular e células CD8 positivas e granulócitos neutrofílicos são encontrados na epiderme, formando esses microabscessos. Além disso, alterações na epiderme como acantose (aumento do número de queratinócitos e espessamento da camada espinhosa), perda da camada granular, paraceratose (disfunção do

processo de cornificação que mantém queratinócitos nucleados na camada córnea) e hiperkeratose (espessamento da camada córnea) devem ser observadas. (5)

2.5.1 Gravidade e extensão da doença

A psoríase pode ser classificada como leve, moderada ou grave, de acordo com o consenso *National Psoriasis Foundation*. A forma leve afeta menos de 3% da área de superfície corpórea, já a forma moderada de 3% a 10%, e a grave mais de 10%. (26)

Segundo o PCDT vigente, publicado em 2021 existem diversos métodos para classificação da psoríase, como por exemplo: *Physician Global Assessment (PGA)*⁸ e o *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*⁹, sendo o primeiro utilizado para classificação da gravidade da psoríase e o segundo para avaliação da extensão da doença. Ainda, o PCDT sinaliza que para avaliar a qualidade de vida de pacientes com psoríase, deve-se utilizar o *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*¹⁰. (5)

Destaca-se que o PASI também é utilizado para avaliar os resultados terapêuticos por meio do grau de redução das lesões psoriásicas. Por exemplo: PASI50 e PASI75 indicam a regressão de 50% ou 75%, respectivamente, do PASI basal. (5,27)

Segundo Finlay *et al.*, 2005 (28), o conceito de gravidade da psoríase inclui componentes que não podem ser mesclados em uma única pontuação. Sendo assim foi proposta uma regra denominada “regra dos 10”, na qual a doença é considerada como grave quando a avaliação realizada por meio da área de superfície corporal, PASI e DLQI for >10. Ou seja, atender a um dos valores (PASI > 10, ou área de superfície corporal >10 ou DLQI > 10), em pelo menos um dos métodos, seria o suficiente para o paciente com psoríase ser considerado como grave e, portanto, candidato à terapêutica sistêmica. (27,28)

⁸ Uma escala de números ordinais que identificam globalmente uma psoríase “sem lesão” até um quadro mais grave. O escore varia de zero a seis, que corresponder a gravidade da lesão, sendo: seis (psoríase grave), cinco (psoríase moderada a grave), quatro (psoríase moderada), três (psoríase leve a moderada), dois (psoríase leve), um (quase sem lesão) e zero (sem lesão). (27)

⁹ Os valores de PASI variam de 0 a 72. Para obter os valores acima, as placas são analisadas segundo três critérios: eritema, infiltração e descamação, com escala variando de zero a quatro, para cada item. O corpo é dividido em regiões (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores) e em cada uma das áreas a fração da superfície total acometida é graduada de zero a seis. A área afetada e as características das lesões são avaliadas por meio de uma fórmula, resultando no escore citado acima. (27)

¹⁰ Avalia a repercussão das enfermidades dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em uma escala que varia de zero (nenhum impacto) a 30 (impacto extremamente grande). Esse questionário é composto por dez itens, sendo cada um pontuado de zero a três pontos. Uma redução de pelo menos cinco pontos indica significância clínica.

2.6 Impacto da doença

Por se tratar de uma doença dermatológica visível, a psoríase impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Nesses pacientes, ocorre estigmatização, comprometimento das atividades diárias, comprometimento das relações sociais, além de ansiedade e depressão. (29,30) Segundo dados da literatura, o impacto da psoríase na qualidade de vida se assemelha a doenças cardíacas isquêmicas, diabetes, depressão e câncer. (31)

Em um estudo qualitativo realizado com 81 pacientes brasileiros, entre dezembro de 2017 e maio de 2018, avaliou a percepção dos pacientes que vivem com psoríase na qualidade de vida, percebeu-se que a qualidade de vida esteve ligada ao bem-estar, felicidade, lazer, boa alimentação e estabilidade financeira. No entanto, os sintomas da doença, restrições sociais e de vestuário, comprometimento das atividades profissionais e ausência de cura, impactaram os pacientes de forma negativa. (32)

Lopes *et al.*, 2019, (33) realizou um estudo no Brasil, entre 2015 e 2016, com objetivo de avaliar o impacto da psoríase moderada a grave na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Para isso, o questionário DLQI foi utilizado como ferramenta para mensuração da QVRS e 76,4% dos pacientes relataram que a enfermidade impactou negativamente de alguma forma na QVRS. Outro questionário foi utilizado para a medida de QVRS, o *European Quality of Life – 3 Dimensions* (EQ-5D-3L)¹¹, obtendo uma média de 0,70 (desvio padrão [DP]: 0,27), sendo os domínios: ansiedade/depressão e dor/desconforto, os que apresentaram piores resultados. (33)

Além do impacto na qualidade de vida e na vida sexual, a psoríase também afeta negativamente a produtividade e a economia. (33,34)

Lopes *et al.*, 2019, (33) relataram que, a principal causa de perda de produtividade em pacientes com psoríase foi predominantemente atribuída ao presenteísmo, representando 17,4% (DP: 5,5), seguido pelo absenteísmo, que correspondeu a 5,4% (DP: 10,3). Ainda, a estimativa anual de custo total por paciente foi de 4.034 USD, sendo os custos médicos diretos os responsáveis

¹¹ 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 três, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), alguns problemas (2) ou problemas substanciais (3). 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.(97)

pela maior proporção de 87,7%, seguido pelos custos diretos não médicos com 2,4%, e em terceiro lugar os custos indiretos correspondendo a 9,9%. (33)

2.7 Tratamento

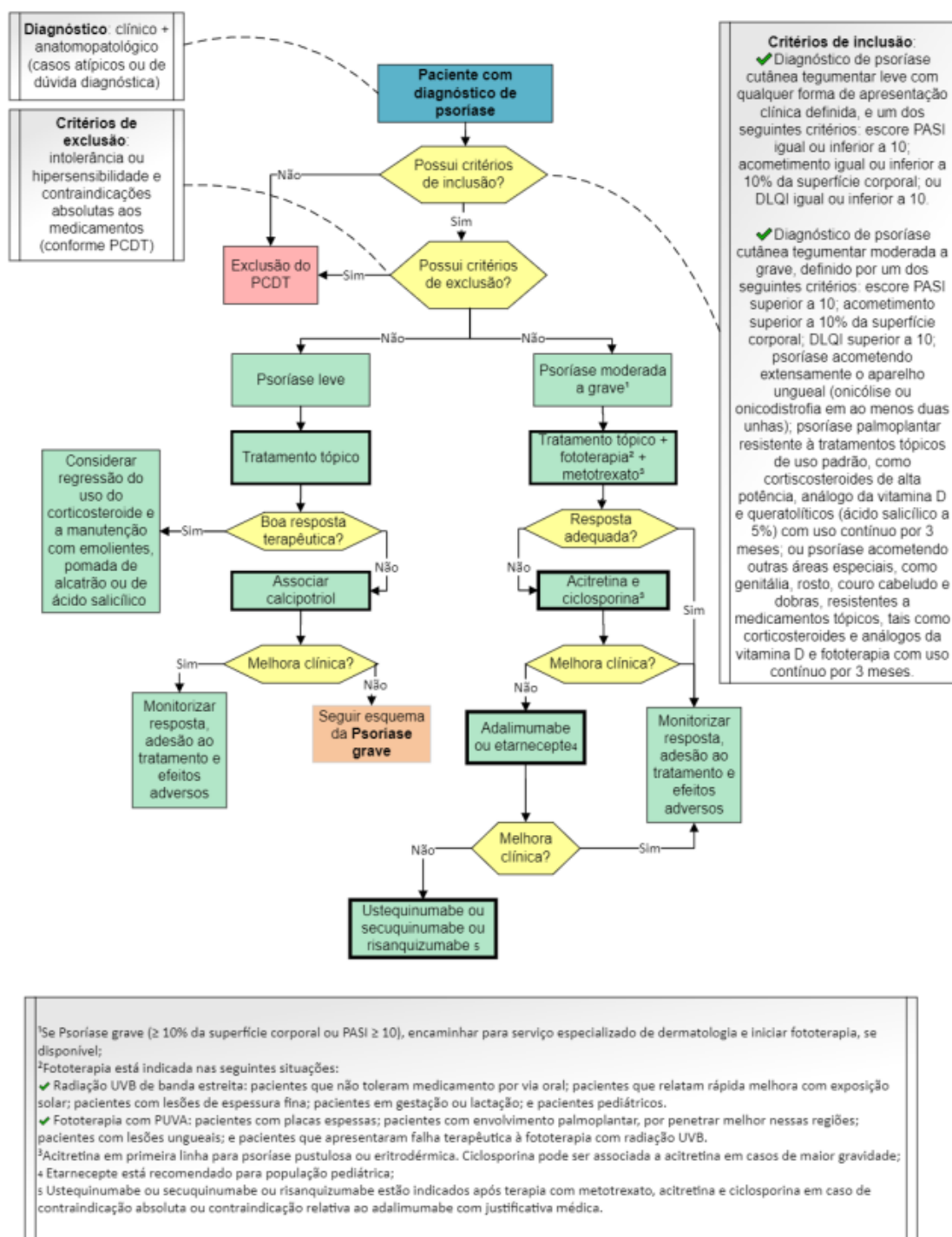
Como a psoríase é uma doença crônica e incurável, grande parte dos pacientes necessita de seguimento e controle das lesões, por toda a vida. O objetivo do tratamento é a remissão da doença por longos períodos, com foco na diminuição da gravidade da doença e melhora na qualidade de vida dos pacientes. (5,35)

PCDT

De acordo com o PCDT atual, publicado em 2021, a escolha do tratamento é baseada classificação da doença em leve ou moderada a grave. De modo geral, o tratamento é iniciado com terapia por via tópica (psoríase leve) e são acrescentados tratamentos sistêmicos como fototerapia e metotrexato (psoríase moderada a grave). Os medicamentos tópicos utilizados incluem: corticosteroides tópicos, calcipotriol (pomada), ácido salicílico a 5% (pomada) e alcatrão mineral a 1% (pomada). Em caso de melhora clínica ou piora clínica o tratamento é modificado (Figura 3). (5)

Especificamente para pacientes com doença moderada a grave, a primeira linha de tratamento é composta por terapia tópica associada a fototerapia e metotrexato. Caso o paciente apresente falha, intolerância ou contraindicação a essa combinação, recomenda-se o uso de acitretina e ciclosporina, e se não houver melhora clínica com tais agentes, passa-se ao uso de adalimumabe ou etanercepte (uso exclusivo para pacientes pediátricos). Por fim, pacientes com falha, intolerância ou contraindicação ao uso dessa primeira linha de medicamentos biológicos são encaminhados ao uso de ustekinumabe, secuquinumabe e risankizumabe (Figura 3). (5)

Figura 3. Fluxograma de tratamento da psoríase.



CIONA

Fonte: PCDT, 2021. (5) UVB: radiação ultravioleta B; PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas; PUVA: Psoraleno + Radiação ultravioleta A.

2.8 Necessidades médicas não atendidas

A psoríase está associada a pior qualidade de vida, menor produtividade no trabalho e maiores custos de saúde. Além disso, essa enfermidade possui estigmas sociais relacionados ao contágio, podendo causar exclusão social e discriminação. (29–34,36,37)

O tratamento da psoríase varia desde tratamento tópicos até tratamentos sistêmicos, de diversas classes farmacológicas, de acordo com a gravidade da doença e falha ao tratamento realizado. (5,27) Atualmente, no contexto do SUS pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falham, são contraindicados ou apresentam toxicidade ao adalimumabe em primeira etapa de biológico, devem receber secuquimumabe (anti IL-17), ustekinumabe (anti IL-12 e IL-23) ou risanquizumabe (anti IL-23), como segunda etapa. (5)

Além disso, dados da literatura comprovam que os medicamentos biológicos apresentam eficácia, velocidade de ação e consistência de resposta superiores às das terapias orais tradicionais e, a cada geração de novas moléculas há um incremento considerável desses atributos, principalmente nos níveis de regressão das lesões. (38) Apesar disso, o tratamento individualizado deve ser priorizado nos pacientes com psoríase, principalmente com a disponibilização de tratamentos biológicos diversos, para que o manejo da doença possa ocorrer com minimização de risco de efeitos colaterais e maximização de eficácia. (7)

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.

Nesse contexto específico, surge o TALTZ® (ixequizumabe) um anticorpo monoclonal humanizado com afinidade seletiva para o sítio da citocina IL-17A, que inibe a interação entre IL17-A e seu receptor, como uma opção para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe. (39)

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. (39)

Tabela 2. 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. (40) 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 modificadores do curso doença (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.
- (39)

No cenário internacional, o Taltz® (ixequizumabe) possui registro na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2016 e no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2016 para indicação similar. (41,42)

3.1 Posologia e modo de administração

O 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. (39)

Especificamente para pacientes adultos com psoríase em placas, a dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana zero, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas dois, quatro, seis, oito, dez e doze e então, 80 mg a cada quatro semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentaram resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. Alguns pacientes com resposta inicialmente parcial podem posteriormente melhorar com o tratamento após 20 semanas. (39)

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 são relacionados a patogênese de diversas doenças autoimunes, como é o caso da psoríase, na qual 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. (39)

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 (2016), Canadá (2016), da Escócia (2017) e do Reino Unido (2017) (Tabela 3). (43–46)

Tabela 3. Avaliações de agências de ATS.

Agências	País	Ano	Status incorporação	Indicação
PBAC (46)	Austrália	2016	Incorporado	Tratamento da psoríase crônica em placas grave refratária ao tratamento com MMCDs não biológico.
CADTH (43)	Canadá	2016	Incorporado	Tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com resposta inadequada, contraindicação ou intolerância a terapias sistêmicas, como metotrexato ou ciclosporina.
SMC (44)	Escócia	2017	Incorporado	Tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos que apresentaram falha, possuem contraindicação ou intolerância a terapia sistêmica padrão, como metotrexato, ciclosporina e fototerapia.
NICE (45)	Reino Unido	2017	Incorporado	Tratamento da psoríase em placas grave em adultos com resposta inadequada, contraindicação ou intolerância a terapias sistêmicas, como metotrexato, ciclosporina e PUVA.

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*; PUVA: psoraleno + radiação ultravioleta A; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

Apesar desse tópico abordar apenas agências de ATS internacionais, é importante destacar que Taltz® (ixequizumabe) está coberto de forma obrigatória pela Agência Nacional de Saúde Suplementar para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: PASI >10, acometimento superior a 10% da superfície corporal, DLQI >10, psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI >10, Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI > 10, Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI >10. (47)

3.5 Posicionamento da tecnologia no cenário atual

Taltz® (ixequizumabe) é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave como monoterapia, pela *American Academy of Dermatology* e *National Psoriasis Foundation* (2019), pelo estudo *EuroGuiDerm Guideline e Consensus Statement Development Manual* (2020) e pela *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (2022). (48–50)

No cenário nacional, biológicos como Taltz® (ixequizumabe) são recomendados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (2020 e 2021) para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave sem resposta, intolerantes ou contraindicados às terapias tradicionais. (51,52)

4. Descrição das tecnologias alternativas

De acordo com o PCDT para psoríase publicado em 2021, em segunda etapa de tratamento após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe são indicados os agentes biológicos anti-interleucinas IL-17 (secuquinumabe), IL-12/23 (ustequinumabe), e o anti-IL-23 (risanquizumabe). (5)

As características principais desses medicamentos estão descritas na tabela abaixo (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos medicamentos recomendados.

Medicamento	Mecanismo de ação	Apresentação	Contraindicação
Risanquizumabe (53)	Anti-IL23	Solução injetável 75 mg/0,83 mL	• Pacientes alérgicos ao risanquizumabe ou a qualquer um dos componentes da formulação • Pacientes com infecções clinicamente ativas importantes (por exemplo: tuberculose ativa)
Secuquinumabe (54)	Anti-IL17A	Solução injetável - 150 mg/mL Solução injetável - 300 mg/2 mL	• Reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes
Ustequinumabe (55)	Anti-IL12/23	Solução injetável – 45 mg/0,5 mL	• Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes

Fonte: elaboração própria.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe
I - Intervenção	TALTZ® (ixequizumabe)
C - Comparação	Ustequinumabe, risankizumabe e secuquinumabe
O - Desfechos	Medidas de PASI e PGA, 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. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*.

Pergunta: O uso de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe é eficaz e seguro quando comparado a ustequinumabe, risankizumabe e secuquinumabe?

5.1.1 Intervenção

TALTZ® (ixequizumabe).

5.1.2 População

Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

5.1.3 Comparação

Ustequinumabe, risankizumabe e secukinumabe.

Segundo o PCDT de psoríase, publicado em 2021, o adalimumabe é indicado como biológico em primeira etapa de segunda linha após falha, toxicidade ou contraindicação a terapia padrão. Os pacientes que falham, são contraindicados ou apresentam toxicidade ao adalimumabe nessa primeira etapa, devem receber ustequinumabe, secukinumabe ou risankizumabe. (5) Assim, essas três últimas terapias foram eleitas como comparadores mais adequados a ixekizumabe.

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® (ixekizumabe) em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe. 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 6). 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 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Psoriasis")	("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	("Psoriasis" OR "Psoríase Pustular de Palmas e Plantas dos Pés" OR "Pustulose de Palmas e Plantas dos Pés" OR "Pustulose Palmoplantar" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Psoríase")	("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Ixekizumabe" OR "Taltz")	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees #2 "Psoríases" OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" #3 #1 OR #2	#4 "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821"	-

CONFIDENCIAL

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

EMBASE	('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra')	('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')
---------------	--	---	---

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 7. Estratégias de busca.

PUBMED

BUSCA SENSIBILIZADA (ECR+RS)

((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantar Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Psoriasis")) 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: 570 títulos.

LILACS

BUSCA SIMPLES

((("Psoriasis" OR "Psoríase Pustular de Palmas e Plantas dos Pés" OR "Pustulose de Palmas e Plantas dos Pés" OR "Pustulose Palmoplantar" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Psoríase")) AND (("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Ixekizumabe" OR "Taltz"))

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

BUSCA SIMPLES

- #1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
- #2 "Psoríases" OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Palmoplantar Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris"
- #3 #1 OR #2
- #4 "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821"
- #5 #3 AND #4

Resultados: 2 títulos (revisão completa).

EMBASE

BUSCA SENSIBILIZADA (ECR+RS)

('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra') AND ('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: 989 títulos.

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 adultos com psoríase em placas moderada a grave segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe em uso de ixequizumabe;
- Comparação direta ou indireta com ustekinumabe, risankizumabe e secuquinumabe.

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 10 e Tabela 11. 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 (56), 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 8).

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 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (57)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (58)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (59) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (60)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (61)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (62)

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 (56), 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.

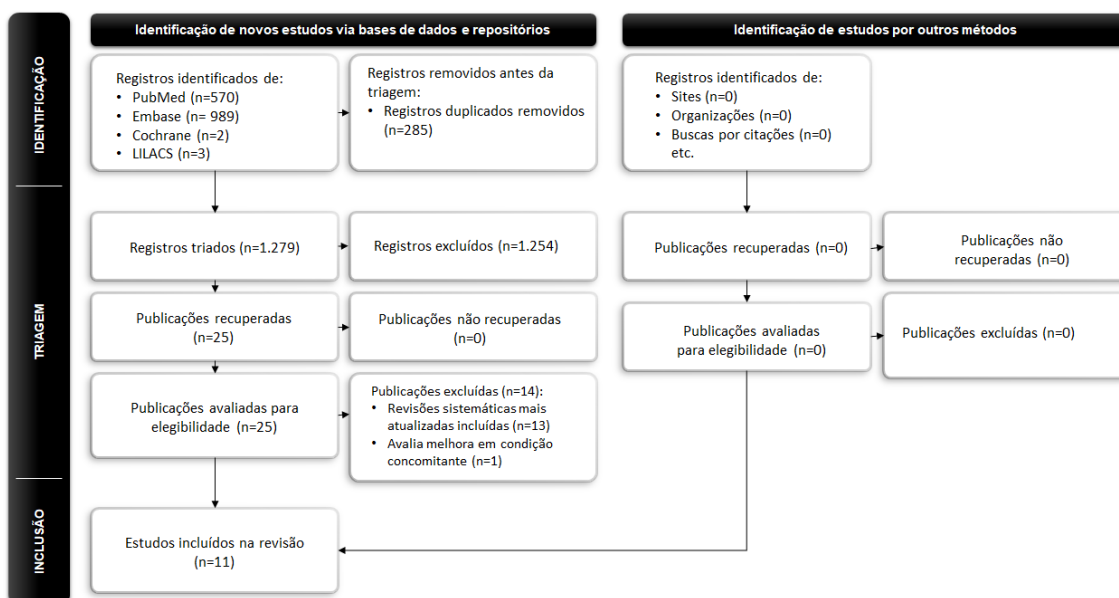
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.564 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 25 citações para leitura na íntegra. Dessas, 11 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (

Figura 4;Tabela 9).

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



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

Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Reich <i>et al.</i>	<i>British Journal of Dermatology</i>	2017	(63)
2. Paul <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2019	(64)
3. Sawyer <i>et al.</i>	<i>PLOS ONE</i>	2019	(65)
4. Blauvelt <i>et al.</i>	<i>Journal of Dermatological Treatment</i>	2019	(66)
5. Puig <i>et al.</i>	<i>Acta Dermato Venereologica</i>	2020	(67)
6. Smith <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2020	(68)
7. AlMutairi <i>et al.</i>	<i>Advances in Dermatology and Allergology</i>	2021	(69)
8. Armstrong <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2021	(70)
9. Armstrong <i>et al.</i>	<i>Dermatology and Therapy</i>	2022	(71)
10. Blauvelt <i>et al.</i>	<i>Dermatology and Therapy</i>	2022	(72)
11. Sbidian <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2023	(73)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas onze publicações, dentre as quais estavam quatro revisões sistemáticas com meta-análise que compararam ixequizumabe a ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe, seis artigos que reportaram resultados do ECR IXORA-S que avaliou ixequizumabe frente a ustequinumabe e um ECR que avaliou ixequizumabe frente a secuquinumabe.

Os resultados foram apresentados tanto no período de indução quanto em longo prazo, chegando a seguimentos superiores a 50 semanas. Os principais desfechos avaliados foram a melhora PASI em diferentes níveis, PGA, QVRS e segurança.

A Tabela 10 e a Tabela 11 resumem as principais características e resultados desses estudos.

Tabela 10. Principais estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas e meta-análise).

Autor, data	Sawyer, 2019 (65)	Armstrong, 2022 (71)	Blauvelt, 2022 (74)	Sbidian, 2023 (73)
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise em rede	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 psoríase em placas moderada a grave	ECRs conduzidos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave	ECRs conduzidos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave	ECRs conduzidos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave
Intervenção e comparadores de interesse	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe
Desfechos	PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100 em 12 semanas	PASI75, PASI90, PASI100 e segurança em 48 a 56 semanas	PASI90 e PASI100 em 52 semanas	PASI75, PASI90, PGA 0,1, qualidade de vida e segurança em oito a 24 semanas
Resultados	<u>PASI50 – razão de risco (IC 95%)</u> - Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe: 1,03 (1,01 a 1,07) - Ixequizumabe <i>versus</i> risanquizumabe: 1 (0,99 a 1,02) - Ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe: 1,12 (1,05 a 1,27) <u>PASI75 – razão de risco (IC 95%)</u>			
	<u>PASI75 – OR (ICr 95%)</u> - Risanquizumabe <i>versus</i> ixequizumabe: 2,39 (1,36 a 4,15) - Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe: 1,34 (0,83 a 2,21) - Ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe: 2,20 (1,40 a 3,55) <u>PASI90 – OR (ICr 95%)</u> - Risanquizumabe <i>versus</i> ixequizumabe: 2,20 (1,32 a 3,63) - Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe: 1,31 (0,84 a 2,07)			
	<u>PASI90 – razão de risco relativo (ICr 95%)</u> - Risanquizumabe <i>versus</i> ixequizumabe: 1,04 (0,98 a 1,11) - Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe: 1,11 (1,04 a 1,17) - Ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe: 1,52 (1,41 a 1,63) <u>PASI100 – razão de risco relativo (ICr 95%)</u>			
	<u>PASI75 – risco relativo (IC 95%)</u> - Ixequizumabe <i>versus</i> risanquizumabe: 1,06 (0,81 a 1,39) - Ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe: 1,22 (0,98 a 1,51) - Secuquinumabe <i>versus</i> ixequizumabe: 0,97 (0,72 a 1,26) <u>PASI90 – risco relativo (IC 95%)</u> - Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe: 1,17 (1,01 a 1,36) - Ixequizumabe <i>versus</i> risanquizumabe: 1,02 (0,85 a 1,22)			

- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 1,07 (1,02 a 1,15)
- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,01 (0,97 a 1,05)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 1,28 (1,13 a 1,55)

PASI90 – razão de risco (IC 95%)

- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 1,15 (1,06 a 1,32)
- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,01 (0,93 a 1,11)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 1,64 (1,34 a 2,15)

PASI100 – razão de risco (IC 95%)

- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 1,32 (1,13 a 1,63)
- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,03 (0,86 a 1,23)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 2,45 (1,83 a 3,51)

- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 2,09 (1,38 a 3,23)

PASI100 – OR (ICr 95%)

- Risanquizumabe *versus* ixequizumabe: 2,07 (1,29 a 3,32)
- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 1,30 (0,84 a 2,00)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 2,08 (1,38 a 3,13)

Qualquer EA – OR (ICr 95%)

- Risanquizumabe *versus* ixequizumabe: 0,49 (0,23 a 1,03)
- Secuquinumabe *versus* ixequizumabe: 0,49 (0,23 a 1,03)
- Ustequinumabe *versus* ixequizumabe: 0,79 (0,41 a 1,50)

Qualquer EA grave – OR (ICr 95%)

- Risanquizumabe *versus* ixequizumabe: 0,39 (0,11 a 1,34)
- Secuquinumabe *versus* ixequizumabe: 0,51 (0,17 a 1,50)
- Ustequinumabe *versus* ixequizumabe: 0,63 (0,19 a 2,00)

EAs que levaram à descontinuação – OR (ICr 95%)

- Risanquizumabe *versus* ixequizumabe: 0,21 (0,02 a 2,27)
- Secuquinumabe *versus* ixequizumabe: 0,50 (0,06 a 3,39)

- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,03 (0,93 a 1,13)
- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 1,35 (1,22 a 1,47)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 2,16 (1,81 a 251)

- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 1,64 (1,43 a 1,88)

PGA 0,1 – risco relativo (IC 95%)

- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 1,00 (0,75 a 1,34)
- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,10 (0,81 a 1,48)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 1,37 (1,08 a 1,73)

Qualidade de vida – diferença média (IC 95%)

- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 0,18 (-0,31 a 0,68)
- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: -0,22 (-0,60 a 0,16)

EA – risco relativo (IC 95%)

- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,18 (1,03 a 1,34)
- Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 1,09 (1,01 a 1,18)
- Secuquinumabe *versus* ixequizumabe: 0,96 (0,87 a 1,05)

EA grave – risco relativo (IC 95%)

- Ixequizumabe *versus* secuquinumabe: 0,98 (0,54 a 1,75)
- Ixequizumabe *versus* risanquizumabe: 1,83 (0,93 a 3,49)

CONFIDENCIAL

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

• Ustequinumabe *versus* ixequizumabe: 0,72 (0,08 a 5,31)

• Ixequizumabe *versus* ustequinumabe: 1,23 (0,73 a 2,06)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*.

Tabela 11. Principais estudos incluídos para análise (ECRs).

Autor, data		IXORA-S (63,64,66–68,70)	Almutari, 2021 (69)
Países onde estudo foi realizado		Áustria, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Hungria, Itália, Holanda, Polônia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido.	Kuwait.
Desenho		Fase IIIb, multicêntrico, controlado e duplo-cego	ECR duplo-cego
População		Pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico de psoríase em placas crônica por ≥ seis meses, escore PASI ≥ 10, e que tenham apresentado falha, contraindicação, intolerância a pelo menos uma terapia sistêmica (incluindo ciclosporina, metotrexato ou fototerapia)	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave por pelo menos seis meses
Intervenção e comparadores		Ixequizumabe e ustequinumabe	Ixequizumabe e secuquinumabe
Desfechos		Desfechos primários: PASI90. Desfechos secundários: Proporção de pacientes com resposta PASI75, PASI100, sPGA (0), sPGA (0,1), DLQI (0,1), melhora de ≥ 4 pontos no NRS para prurido em pacientes com NRS de prurido ≥ 4 no <i>baseline</i>, variações no NRS para prurido em relação ao <i>baseline</i> e EVA para dor na pele	Desfechos primários: PASI75 e escore PGA (0,1) na semana 12. Desfechos secundários: Proporção de pacientes que alcançaram PASI90 e variação a partir do <i>baseline</i> do DLQI em 12 semanas. Segurança em até 52 semanas

Resultados

PASI75:

	Semana 12	Semana 24	Semana 52
Ustequinumabe	68,7%	81,9%	75,9%
Ixequizumabe	88,2%	91,2%	88,2%

PASI75:

	Semana 12	p-valor
Secuquinumabe	67,09%	<0,001
Ixequizumabe	76,77%	

PASI90:

	Semana 12	Semana 24	Semana 52
Ustequinumabe	42,2%	59%	59%
Ixequizumabe	72,8%	83,1%	76,5%

PASI90:

	Semana 12	p-valor
Secuquinumabe	32,28%	<0,001
Ixequizumabe	45,58%	

PASI100:

	Semana 12	Semana 24	Semana 52
Ustequinumabe	14,5%	23,5%	35,5%
Ixequizumabe	36%	49,3%	52,2%

PGA (0,1):

	Semana 12	p-valor
Secuquinumabe	65,56%	<0,001
Ixequizumabe	69,68%	

Qualidade de vida (DLQI):

- Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ixequizumabe também reportaram DLQI (0,1), indicando ausência de impacto da psoríase na QVRS (ustequinumabe: 9,6%, ixequizumabe: 28,7%; p-valor <0,001).
- Resultados significativos para ixequizumabe na comparação *versus* ustequinumabe também foram observados para DLQI entre as semanas 12 e 24.

DLQI (0,1):

	Semana 12	p-valor
Secuquinumabe	56,33%	<0,001

CONFIDENCIAL

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

Segurança:

- Após 24 semanas: não foram reportados óbitos e os tratamentos não diferiram em relação à incidência de EAs. EAs graves foram observados em 3% dos pacientes do grupo ustequinumabe e 2,2% do grupo ixequizumabe (p-valor=0,735). EAs que levaram a descontinuação do tratamento foram reportados em 0,6% dos pacientes tratados com ustequinumabe e 1,5% dos pacientes tratados com ixequizumabe (p-valor =0,589). Não foram observadas diferenças significativas nos EAs emergentes ao tratamento entre os grupos (ustequinumabe: 75,3%; ixequizumabe: 69,6%; p-valor =0,299).
- 52 semanas: não foram reportados óbitos. Também não foram observadas diferenças nas taxas de EAs emergentes ao tratamento entre os dois grupos (ustequinumabe: 83,7% e ixequizumabe: 86,7%). EAs graves não apresentaram diferenças entre os dois grupos de tratamento (3,6% e 6,7%), assim como as descontinuações devido a EAs (1,2% e 2,2%).

Análise *post hoc*:

- Ixequizumabe apresentou benefício clínico cumulativo consistentemente e significativamente maior *versus* ustequinumabe nas respostas PASI 75/90,100, DLQI e NRS prurido ao longo de 52 semanas de tratamento, independente dos diferentes métodos de cálculo de AUC ou dos métodos estatísticos utilizados.
- Foram observados resultados significativamente superiores para ixequizumabe para PtGA, componente físico do SF-36 e DLQI (0,1) em 52 semanas, não sendo reportada diferenças significativas entre as terapias para prurido, dor na pele, componente mental do SF-36, EQ-5D-5L e WPAI:PsO.
- Na indução, as proporções de pacientes com resposta as proporções de pacientes com resposta aceitável e resposta alvo foram significativamente maiores no grupo ixequizumabe (resposta aceitável: 68,4%; resposta alvo: 38,6%) que no grupo ustequinumabe (resposta aceitável: 38,6% [p-valor<0,0001]; resposta alvo: 24,1% [p-valor<0,0001]). Um resultado similar foi observado em 52 semanas.

Ixequizumabe	73,55%	
--------------	--------	--

Segurança:

- Em 12 semanas, 70,32% dos pacientes do grupo ixequizumabe e 68,98% dos pacientes do grupo secuquinumabe apresentaram pelo menos um EA. Todos com gravidade leve.
- 52 semanas: 71,61% dos pacientes do grupo ixequizumabe e 69,62% dos pacientes do grupo secuquinumabe apresentaram pelo menos um EA.

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; DLQI:; EA: evento adverso; EVA: escala visual analógica; NRS: *numerical rating scale*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SF-36: *Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey*; EQ-5D-5L: *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level*; WPAI:PsO: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Psoriasis*; PtGA: *Patient Global Assessments*.

CONFIDENCIAL

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

Revisões sistemáticas com meta-análise

Sawyer 2019

Sawyer *et al.*, 2019 (65), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar a eficácia de terapias que possuem IL-17 como alvo (brodalumumabe, ixequizumabe e secuquinumabe) a terapias que possuem IL-23 como alvo (guselcumabe, risanquizumabe e tildraquizumabe), assim como outras terapias biológicas sistêmicas ou não biológicas.

Para tal, foram conduzidas buscas nas bases MEDLINE, MEDLINE In-Process, Embase e Cochrane Library entre 2000 e 2018. Foram incluídos artigos de ECRs conduzidos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave e que avaliaram brodalumumabe, ixequizumabe, secuquinumabe, guselcumabe, risanquizumabe, tildraquizumabe, ustequinumabe, infliximabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe pegol, apremilaste, éster do ácido fumárico, e dimetil fumarato. Foram elegíveis também estudos independente do comparador (placebo ou outro ativo), assim como estudos em biossimilares e estudos que avaliaram os desfechos PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100 ao fim do período de indução (12 semanas).

Assim, foram incluídos 183 estudos da revisão sistemática, sendo 77 incluídos na meta-análise. Desses, os estudos UNCOVER-1 (75), UNCOVER-2 (76), UNCORVER-3 (76), IXORA-S (63,77), IXORA-P (78), Reich, 2017 (79) e Khattri, 2018 (80) avaliaram ixequizumabe. Em termos de risco de viés, a maioria dos estudos incluídos apresentou risco de viés baixo.

Assim, em relação aos desfechos de melhora de PASI avaliados, o uso de ixequizumabe apresentou risco de alcançar PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100 significativamente superiores a secuquinumabe e ustequinumabe (Tabela 12). Frente a risanquizumabe, tais resultados foram estatisticamente similares.

Tabela 12. Análise pareada da razão de risco ajustava pelo placebo.

Ixequizumabe versus	PASI50 – razão de risco (IC 95%)	PASI75 – razão de risco (IC 95%)	PASI90 –razão de risco (IC 95%)	PASI100 – razão de risco (IC 95%)
Secuquinumabe	1,03 (1,01 a 1,07)	1,07 (1,02 a 1,15)	1,15 (1,06 a 1,32)	1,32 (1,13 a 1,63)
Risanquizumabe	1 (0,99 a 1,02)	1,01 (0,97 a 1,05)	1,01 (0,93 a 1,11)	1,03 (0,86 a 1,23)
Ustequinumabe	1,12 (1,05 a 1,27)	1,28 (1,13 a 1,55)	1,64 (1,34 a 2,15)	2,45 (1,83 a 3,51)

Fonte: Sawyer, 2019. (65) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam significância estatística.

Armstrong 2022

Armstrong *et al.*, 2022 (71), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar de forma indireta a eficácia e segurança em longo prazo de terapias registradas para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave.

Para tal foi conduzida uma busca nas bases Embase, MEDLINE, e Cochrane Library até maio de 2021. Foram incluídos ECRs de fase um a quatro, conduzidos em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave e elegíveis a terapias sistêmicas ou fototerapias. Além disso, tais estudos deveriam incluir terapias registradas pelo FDA ou pela EMA e reportar pelo menos um dos seguintes desfechos de eficácia: PASI75, PASI90 e PASI100, ou desfechos de segurança como qualquer EA, qualquer EA grave, e EA que leva a descontinuação do tratamento, sendo todos os desfechos avaliados durante o período de indução (semana 48 a 56).

Assim, foram incluídos na meta-análise em rede 14 estudos, dentre os quais estava IXORA-S (64) que avaliou ixequizumabe.

Em termos de eficácia, o uso de ixequizumabe levou a maior chance de alcançar PASI75, PASI90 e PASI100 frente a ustequinumabe, mas sem diferença significativa frente a secuquinumabe, apesar de apresentar resultados numericamente favoráveis (Tabela 13). Já para a comparação com risanzumabe, esse apresentou resultados significativamente superiores a ixequizumabe.

Tabela 13. Análise pareada dos desfechos de eficácia.

OR (ICr 95%)	PASI75	PASI90	PASI100
Risanquizumabe <i>versus</i> ixequizumabe	2,39 (1,36 a 4,15)	2,20 (1,32 a 3,63)	2,07 (1,29 a 3,32)
Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe	1,34 (0,83 a 2,21)	1,31 (0,84 a 2,07)	1,30 (0,84 a 2,00)
Ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe	2,20 (1,40 a 3,55)	2,09 (1,38 a 3,23)	2,08 (1,38 a 3,13)

Fonte: Armstrong, 2022. (71) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*. Valores em negrito indicam significância estatística. Valores >1 indicam maior chance de alcançar PASI pela primeira intervenção.

Já para os desfechos de segurança, não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e seus comparadores (Tabela 14).

Tabela 14. Análise pareada dos desfechos de segurança.

OR (ICr 95%)	Qualquer EA	Qualquer EA grave	EAs que levaram à descontinuação
Risanquizumabe versus ixequizumabe	0,49 (0,23 a 1,03)	0,39 (0,11 a 1,34)	0,21 (0,02 a 2,27)
Secuquinumabe versus ixequizumabe	0,49 (0,23 a 1,03)	0,51 (0,17 a 1,50)	0,50 (0,06 a 3,39)
Ustequinumabe versus ixequizumabe	0,79 (0,41 a 1,50)	0,63 (0,19 a 2,00)	0,72 (0,08 a 5,31)

Fonte: Armstrong, 2022. (71) EA: evento adverso; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*. Valores em negrito indicam significância estatística. Valores >1 indicam maior chance de EA da primeira intervenção.

Blaauvelt 2022

Blaauvelt *et al.*, 2022 (74), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar terapias biológicas em diferentes doses aprovadas para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave.

Assim, foi conduzida uma busca na literatura nas bases Embase, PubMed e Cochrane Library até setembro de 2020. Foram incluídos ECRs de fase III, que avaliaram adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, brodalumumabe, ixequizumabe, secuquinumabe, guselcumabe, risanzumabe e ustequinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave em 52 semanas.

Foram incluídos 14 estudos publicados, dentre os quais estavam UNCOVER-3 (81) e IXORA-S (64) que avaliaram ixequizumabe.

Assim, em 52 semanas, o uso de ixequizumabe levou a resultados significativamente melhores para o risco de alcançar PASI90 e PASI100 que secuquinumabe e ustequinumabe. A comparação entre risanzumabe e ixequizumabe não diferiu significativamente entre as terapias para ambos os desfechos de PASI (Tabela 15).

Tabela 15. Razão de risco relativo entre as terapias.

	PASI90 – razão de risco relativo (ICr 95%)	PASI100 – razão de risco relativo (ICr 95%)
Ixequizumabe <i>versus</i> risanquizumabe	-	1,03 (0,93 a 1,13)
Risanquizumabe <i>versus</i> ixequizumabe	1,04 (0,98 a 1,11)	-
Ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe	1,11 (1,04 a 1,17)	1,35 (1,22 a 1,47)
Ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe	1,52 (1,41 a 1,63)	2,16 (1,81 a 251)

Fonte: Blauvelt, 2022. (74) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito indicam significância estatística.

Sbidian 2023

Sbidian *et al.*, 2023 (73) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar terapias convencionais a terapias biológicas no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave em termos de eficácia e segurança.

Assim, foram realizadas buscas nas bases *Cochrane Skin Specialised Register*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE Ovid, Embase Ovid e LILACS. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave e que avaliaram éster do ácido fumárico, acitretina, ciclosporina, metotrexato, apremilates, tofacitinibe, BMS-986165, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, secuquinumabe, brodalumabe, ixequizumabe, bimequizumabe, tildraquizumabe, guselcumabe, risanquizumabe, miriquizumabe.

Foram incluídos 140 estudos na síntese qualitativa e 113 na meta-análise, dos quais estavam Khattri, 2018 (80), IXORA-P (78), IXORA-S (63), UNCOVER-2 (76) e UNCOVER-3 (76). Em termos de risco de viés, 43 estudos foram classificados como apresentando baixo risco de viés, enquanto 57 apresentaram alto risco de viés e 42 apresentaram risco incerto.

Não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os comparadores secuquinumabe, risanquizumabe e ustequinumabe para os desfechos PASI75, qualidade de vida e EA grave (Tabela 16). Para PASI90, observou-se que ixequizumabe foi significativamente superior a secuquinumabe e ustequinumabe, não diferindo estatisticamente de risanquizumabe. Ainda, o risco de EAs foi estatisticamente menor para ixequizumabe que para risanquizumabe e ustequinumabe, mas sem diferenças significativas frente a secuquinumabe.

Tabela 16. Comparações indiretas de eficácia e segurança.

		PASI75 – risco relativo (IC 95%)	PASI90 – risco relativo (IC 95%)	PGA 0,1 – risco relativo (IC 95%)	Qualidade de vida – diferença média (IC 95%)	EA – risco relativo (IC 95%)	EA grave – risco relativo (IC 95%)
Ixequizumabe	versus	-	1,17 (1,01 a 1,36)	1,00 (0,75 a 1,34)	-	-	0,98 (0,54 a 1,75)
secuquinumabe							
Ixequizumabe	versus	1,06 (0,81 a 1,39)	1,02 (0,85 a 1,22)	1,10 (0,81 a 1,48)	0,18 (-0,31 a 0,68)	1,18 (1,03 a 1,34)	1,83 (0,93 a 3,49)
risanquizumabe							
Ixequizumabe	versus	1,22 (0,98 a 1,51)	1,64 (1,43 a 1,88)	1,37 (1,08 a 1,73)	-0,22 (-0,60 a 0,16)	1,09 (1,01 a 1,18)	1,23 (0,73 a 2,06)
ustequinumabe							
Secuquinumabe	versus	0,97 (0,72 a 1,26)	-	-	-	0,96 (0,87 a 1,05)	-
ixequizumabe							

Fonte: Sbidian, 2023. (73) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; PGA: *Physician’s Global Assessment*. Valores em negrito indicam significância estatística.

CONFIDENCIAL

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

ECR IXORA-S

Reich 2017 – análise primária

Reich *et al.*, 2017 (63), desenvolveram o estudo IXORA-S, um estudo fase IIIb, controlado, duplo-cego, incluindo ixequizumabe e ustequinumabe com o objetivo primário de comparar a resposta PASI90 em 12 semanas. Adicionalmente, também foram apresentados os resultados de eficácia e segurança até a semana 24.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar, primeiramente, a não-inferioridade de ixequizumabe em relação ao ustequinumabe (margem de inferioridade: -12,6%). Em segundo lugar, buscou-se demonstrar que ixequizumabe é superior ao ustequinumabe, de acordo com a proporção de pacientes que alcançaram resposta PASI90 na semana 12.

Oito desfechos chave secundários na semana 12 foram definidos: proporção de pacientes com resposta PASI75, PASI100, *Static Physician's Global Assessment* (sPGA)¹² (0), sPGA (0,1), DLQI (0,1), melhora de ≥ 4 pontos no *numerical rating scale* (NRS)¹³ para prurido em pacientes com NRS de prurido ≥ 4 no *baseline*, variações no NRS para prurido em relação ao *baseline* e EVA para dor na pele.

Foram incluídos pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico de psoríase em placas crônica por $\geq$ seis meses, escore PASI ≥ 10 , e que tenham apresentado falha, contraindicação, intolerância a pelo menos uma terapia sistêmica (incluindo ciclosporina, metotrexato ou fototerapia). Destaca-se que a proporção de pacientes com uso prévio de ≥ 1 biológico variou de 13,2% a 15,1%, de acordo com o grupo.

Os pacientes foram randomizados para receber ixequizumabe (dose inicial de 160 mg, seguido por 80 mg a cada duas semanas por 12 semanas e então 80 mg a cada quatro semanas; n=136) ou ustequinumabe (45mg/90mg com base no peso do paciente; n=166). Um paciente do grupo ixequizumabe descontinuou antes da administração do tratamento. Até a semana 12, dois pacientes do grupo ustequinumabe e três do grupo ixequizumabe descontinuaram, enquanto entre as semanas 12 e 24 esse mesmo resultado foi observado para seis e um paciente,

¹² Escala de avaliação do médico contendo seis níveis de avaliação: zero – limpo; 1- mínimo; 2- leve; 3-moderada; 4-grave e 5- muito grave.

¹³ Escala que avalia a gravidade do prurido variando de zero (sem prurido) a dez (pior prurido imaginável). Apresenta diferença mínima clinicamente importante de ≥ 4 pontos.

respectivamente. Na semana 24, 95,2% dos pacientes tratados com ustequinumabe e 96,3% dos tratados com ixequizumabe permaneceram no estudo.

Na semana 12, ixequizumabe (n=99, 72,8%) mostrou-se significativamente superior a ustequinumabe (n=70, 42,2%) para a resposta PASI90 (diferença de resposta: 32,1% [IC 97,5%: 19,8% a 44,5%]; p-valor<0,001). As taxas de resposta para PASI75, PASI100 e sPGA (0,1) foram significativamente maiores para ixequizumabe *versus* ustequinumabe (p-valor ajustado <0,05) (Tabela 17).

Adicionalmente, na semana 12, ixequizumabe apresentou superioridade *versus* ustequinumabe em cinco de oito desfechos chave secundários (Tabela 17), com significativamente mais pacientes tratados com ixequizumabe alcançando PASI75, PASI100, sPGA 0, sPGA (0,1) e DLQI *versus* ustequinumabe. Após o ajuste por multiplicidade, a superioridade foi confirmada para três dos oito desfechos secundários (Tabela 17).

Ixequizumabe apresentou rápido início de ação, com significativamente mais pacientes alcançando PASI75 logo na semana 2 (ustequinumabe: 1,8%, ixequizumabe: 16,2%; p-valor<0,001) e PASI100 (ustequinumabe: 0%, ixequizumabe: 6,6%; p-valor<0,001) logo na semana 4.

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ixequizumabe também reportaram DLQI (0,1), indicando ausência de impacto da psoríase na QVRS (ustequinumabe: 9,6%, ixequizumabe: 28,7%; p-valor<0,001).

Entre as semanas 12 e 24, pacientes tratados com ixequizumabe continuaram a apresentar taxas significativamente maiores de resposta do que aqueles tratados com ustequinumabe: PASI75 (91,2% *versus* 81,9%, respectivamente; p-valor=0,015); PASI90 (83,1% *versus* 59,0%, respectivamente; p-valor<0,001); PASI100 (49,3% *versus* 23,5%, respectivamente; p-valor=0,001) (Tabela 17). Ixequizumabe também apresentou sPGA e DLQI superiores aos de na ustequinumabe (Tabela 17).

Tabela 17. Respostas clínicas em 12 e 24 semanas.

	Semana 12				Semana 24		
	Ustequinumabe (n=166)	Ixequizumabe (n=136)	p-valor ³	p-valor ajustado ⁴	Ustequinumabe (n=166)	Ixequizumabe (n=136)	p-valor ³
PASI100 n (%)	24 (14,5)	49 (36,0)	0,009	0,044	39 (23,5)	67 (49,3)	0,001
PASI90 n (%)	70 (42,2)	99 (72,8)	<0,001	-	98 (59,0)	113 (83,1)	<0,001
PASI75 n (%)	114 (68,7)	120 (88,2)	<0,001	0,002	136 (81,9)	124 (91,2)	0,015
sPGA 0 n (%)	30 (18,1)	57 (41,9)	0,021	0,085	40 (24,1)	73 (53,7)	<0,001
sPGA 0 ou 1 n (%) ¹	95 (57,2)	112 (83,6)	<0,001	<0,001	115 (69,3)	116 (86,6)	<0,001
DLQI (0,1) n (%)	74 (44,6)	83 (61,0)	0,012	0,053	99 (53,0)	90 (66,2)	0,030
NRS prurido							
Melhora de pelo menos 4 pontos em relação ao <i>baseline</i> , n (%) ²	101 (74,3)	84 (76,4)	0,704	0,704	98 (72,1)	94 (85,5)	0,018
Variação em relação ao <i>baseline</i> , média (DP)	-4,2 (3,0)	-4,8 (3,0)	0,085	0,170	-4,6 (2,8)	-5,0 (2,9)	0,214
Variação em relação ao <i>baseline</i> EVA para dor na pele, média (DP)	- 29,1 (30,7)	-35,4 (32,1)	0,072	0,144	-31,4 (29,9)	-36,4 (32,7)	0,340

Fonte: Reich, 2017. (63) Os valores para resposta e variação foram computados via imputação de não respondedor (NRI) e *modified baseline observation carried forward*, respectivamente. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; NRS: *numerical rating scale*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; EVA: escala visual analógica; 1: entre pacientes

com escore no *baseline* ≥ 3 , e melhora ≥ 2 pontos em relação ao *baseline*. 2: entre pacientes com escore no *baseline* ≥ 4 . 3: para dados categóricos (PASI, sPGA, DLQI e melhora do prurido) com melhora no risco relativo da regressão logística (intervalo de confiança 95%) em termos para peso, tratamento e região geográfica; valor de p para dados contínuos (variação em relação ao *baseline*) com base na média dos mínimos quadrados usando um modelo ANCOVA (intervalo de confiança 95%), em termos de peso, tratamento e região geográfica. 4: valor de p ajustado usando Hommel.

CONFIDENCIAL

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

Com relação ao perfil de segurança, não foram reportados óbitos e os tratamentos não diferiram em relação à incidência de EAs (Tabela 18). Para EAs graves, esses foram observados em 3% dos pacientes do grupo ustequinumabe e 2,2% do grupo ixequizumabe (p-valor=0,735). EAs que levaram a descontinuação do tratamento foram reportados em 0,6% dos pacientes tratados com ustequinumabe e 1,5% dos pacientes tratados com ixequizumabe (p-valor=0,589). Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas nos EAs emergentes ao tratamento entre os grupos (ustequinumabe: 75,3%; ixequizumabe: 69,6%; p-valor=0,299).

Tabela 18. EAs durante período de tratamento de 24 semanas.

EA - n (%)	Ustequinumabe (n=166)	Ixequizumabe (n=135)	p-valor
Qualquer EA emergente do tratamento	125 (75,3)	94 (69,6)	0,299
EA emergente do tratamento grave	10 (6,0)	6 (4,4)	0,613
Óbito	0	0	-
EA grave não fatal	5 (3,0)	3 (2,2)	0,735
Descontinuação devido a EA	1 (0,6)	2 (1,5)	0,589
Infecções	87 (52,4)	57 (42,2)	0,083
EAs comuns emergentes do tratamento*			
Nasofaringite	45 (21,7)	33 (24,4)	
Cefaleia	13 (7,8)	10 (7,4)	
Artralgia	10 (6,0)	6 (4,4)	
Hipertensão	8 (4,8)	4 (3,0)	
Rinite	7 (4,2)	3 (2,2)	
Dor nas costas	7 (4,2)	1 (0,7)	

Fonte: Reich, 2017. (63) EA: evento adverso. EAs comuns emergentes do tratamento foram definidos como tendo uma frequência de $\geq 4\%$ em qualquer braço de tratamento durante o período de tratamento de 24 semanas.

Paul 2019 – análise em 52 semanas

Paul *et al.*, 2019 (64), apresentaram os resultados de 52 semanas de avaliação da segurança e eficácia de ixequizumabe em comparação a ustequinumabe.

De acordo com os resultados, na semana 52, 91% dos pacientes completaram o estudo (151 em uso de ustequinumabe [91%] e 124 de ixequizumabe [91,2%]). As principais razões para descontinuação durante o período de manutenção foram: decisão do paciente (2,6%), ausência de eficácia (1,3%) e perda de seguimento (1,3%).

A avaliação da eficácia indicou que a superioridade de ixequizumabe observada em 12 e 24 semanas persistiu em todos os períodos do tempo ao longo das 52 semanas (Tabela 19). Entre os pacientes tratados com ustequinumabe, 59% (n=98) e 35,5% (n=59) apresentaram resposta PASI90 e 100, na semana 52 respectivamente, enquanto 76,5% (n=104) dos pacientes tratados com ixequizumabe mantiveram PASI90 e 52,2% (n=71) PASI100. Para PASI75, observou-se resposta em 88,2% dos pacientes do grupo ixequizumabe *versus* 75,9% no grupo ustequinumabe.

Tabela 19. Probabilidade de resposta clínica na semana 52.

Probabilidade de resposta	Ustequinumabe	Ixequizumabe	Estimativa ¹	IC 95%	p-valor
PASI75	0,763	0,892	1,169	1,048 a 1,290	0,006
PASI90	0,592	0,774	1,308	1,102 a 1,513	0,003
PASI100	0,352	0,527	1,499	1,100 a 1,897	0,014
sPGA (0,1) ²	0,658	0,836	1,271	1,100 a 1,442	0,002
sPGA (0)	0,358	0,535	1,494	1,102 a 1,885	0,013

Fonte: Paul, 2019. (64) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; 1: risco relativo; 2: entre pacientes com melhora no escore ≥ 3 e ≥ 2 pontos em relação ao *baseline*.

As taxas de resposta sPGA (0,1) e sPGA (0) de ustequinumabe foram de 65,1% e 36,1%, na semana 52 respectivamente e de ixequizumabe foram de 82,1% e 52,9%, respectivamente.

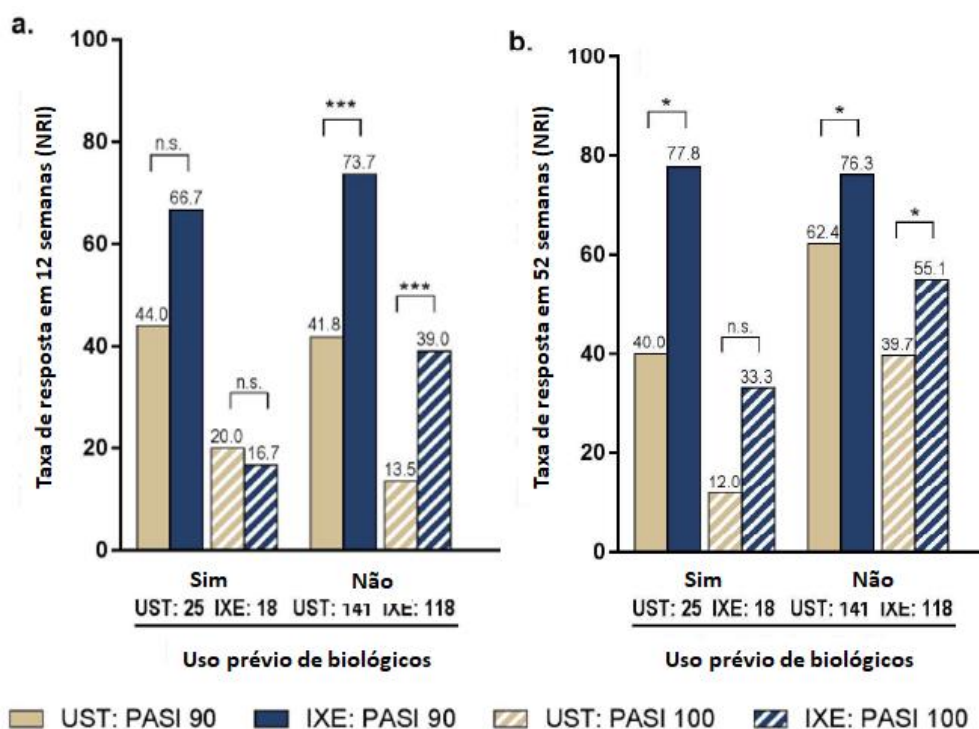
Na semana 52, observou-se ainda que 62,7% (n=104) dos pacientes tratados com ustequinumabe apresentaram escore PASI $\leq$ 2, em comparação com 79,4% (n=108) dos pacientes tratados com ixequizumabe.

Em uma análise *post-hoc*, o cálculo do NNT indicou que, até a semana 52, o tratamento com ixequizumabe *versus* ustequinumabe foi associado com um paciente adicional alcançando PASI90 e PASI100 para cada seis tratados (IC 95% - PASI90: 2 a 5; PASI100: 3 a 8). Para PASI75, o NNT foi de oito pacientes (IC 95%: 4 a 9).

A análise de subgrupo indicou que pacientes previamente tratados com biológicos (ustequinumabe: 25 e ixequizumabe: 18) apresentaram taxas de resposta PASI90 significativamente melhores na semana 52 quando tratados com ixequizumabe *versus* ustequinumabe (Figura 5).



Figura 5. Avaliação por subgrupo de tratamento (PASI90: barras preenchidas; PASI100: barras listradas). a: taxa de resposta em 12 semanas; b: taxa de resposta em 52 semanas.



Fonte: Paul, 2019. (64) UST: ustequinumabe; IXE: ixequizumabe; NRI: imputação de não respondedor; *p-valor<0,05; ***p-valor<0,001; NS: não significativo.

Com relação à segurança, até a semana 52 não foram reportados óbitos (Tabela 20). Também não foram observadas diferenças nas taxas de EAs emergentes com o tratamento entre os dois grupos (ustequinumabe: 139 [83,7%] e ixequizumabe: 117 [86,7%]). Os EAs emergentes ao tratamento mais comuns foram nasofaringite (ustequinumabe: 38% e ixequizumabe: 33,3%), cefaleia (12,7% e 11,1%) e artralgia (8,4% e 8,1%). EA graves não apresentaram diferenças entre os dois grupos de tratamento (3,6% e 6,7%), assim como as descontinuações devido a EAs (1,2% e 2,2%).

Infecções foram reportadas em 64,5% dos pacientes tratados com ustequinumabe *versus* 61,5% com ixequizumabe, sendo a maioria (98%) de gravidade leve ou moderada e nenhum caso de descontinuação.

As reações no local da injeção foram significativamente mais frequentes em pacientes tratados com ixequizumabe (16,3%) *versus* ustequinumabe (1,2%; p-valor<0,001). Destaca-se que

metade das reações foram solucionadas em um dia ou menos, e as que duraram mais de um dia foram predominantemente associadas com vermelhidão e inchaço do local da injeção, sem comprometer a resposta ao tratamento.

Dois eventos cérebro-cardiovasculares ocorreram, sendo um infarto do miocárdio (ustequinumabe) e uma angina instável (ixequizumabe). Não foram observadas malignidades, nem neutropenia de grau 4, ao longo das 52 semanas.

Tabela 20. EAs na semana 52.

EA – n (%)	Ustequinumabe (n=166)	Ixequizumabe (n=135)	p-valor
Qualquer EA emergente do tratamento	139 (83,7)	117 (86,7)	0,519
Óbito	0	0	-
EA grave	6 (3,6)	9 (6,7)	0,289
Descontinuação devido EA	2 (1,2)	3 (2,2)	0,660
EAs comuns emergentes do tratamento*			
Nasofaringite	63 (38,0)	45 (33,3)	
Cefaleia	21 (12,7)	15 (11,1)	
Artralgia	14 (8,4)	11 (8,1)	
Hipertensão	15 (9,0)	7 (5,2)	
Dor nas costas	13 (7,8)	7 (5,2)	
Diarreia	9 (5,4)	9 (6,7)	
Influenza	6 (3,6)	8 (5,9)	
Tosse	7 (4,2)	6 (4,4)	
Eritema no local da injeção	0	12 (8,9)	
Prurido	6 (3,6)	6 (4,4)	
Bronquite	9 (5,4)	3 (2,2)	
Infecção do trato respiratório superior	7 (4,2)	3 (2,2)	

Rinite	7 (4,2)	3 (2,2)
Reação no local da injeção	2 (1,2)	7 (5,2)
Dor musculoesquelética	2 (1,2)	6 (4,4)

Fonte: Paul, 2019. (64) EA: evento adverso. *EAs comuns emergentes do tratamento foram definidos como tendo uma frequência de $\geq 4\%$ em qualquer braço de tratamento durante o período de tratamento de 52 semanas.

Blauvelt 2019 – análise dos benefícios cumulativos clínicos e reportados pelos pacientes em 52 semanas

Blauvelt *et al.*, 2019 (66), reportaram os benefícios cumulativos clínicos e reportados pelos pacientes ao longo de 52 semanas de tratamento com ixequizumabe comparado ao ustequinumabe.

De acordo com os resultados, ixequizumabe demonstrou benefícios cumulativos consistentemente e significativamente melhores nas respostas PASI e desfechos reportados pelos pacientes, independente dos diferentes métodos de cálculo de área sob a curva (AUC) ou métodos estatísticos utilizados.

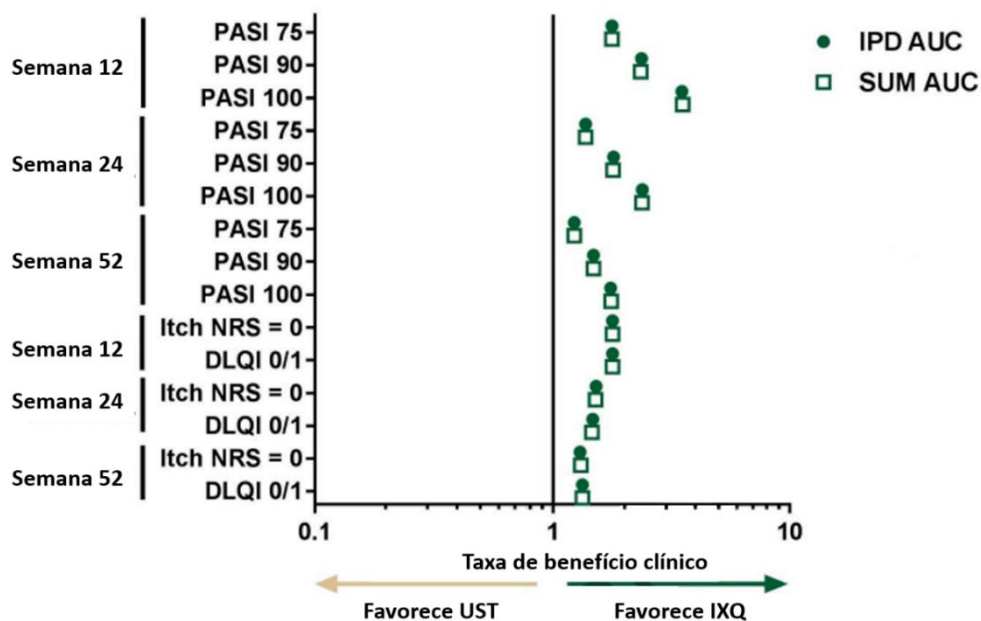
Com base na ANCOVA e no escore de propensão por método de reamostragem, a AUC na semana 52 para PASI75 foi significativamente melhor para ixequizumabe comparado com ustequinumabe (p -valor $<0,001$), com uma AUC normalizada de 83,1% *versus* 67,6% para ixequizumabe *versus* ustequinumabe, respectivamente. O mesmo resultado foi observado para PASI90 (68,9% *versus* 46,5%) e PASI100 (41,1% *versus* 23,4%). Resultados consistentes foram observados nas semanas 12 e 24.

Benefícios cumulativos significativamente melhores também foram observados para o NRS para prurido e DLQI para ixequizumabe *versus* ustequinumabe. A AUC normalizada na semana 52 foi de 40,4% *versus* 30,9% para NRS para prurido (p -valor $<0,05$), respectivamente, e 62,2% *versus* 46,6% para DLQI (p -valor $\leq 0,001$), respectivamente.

As taxas de benefício cumulativo para ixequizumabe *versus* ustequinumabe para PASI, NRS prurido e DLQI estão resumidas na

Figura 6. Ixequizumabe apresentou uma taxa de benefício consistentemente maior independente do desfecho ou do período ao longo das 52 semanas.

Figura 6. Taxa de benefício cumulativo nas semanas 12, 24 e 52 para PASI, NRS prurido e DLQI utilizando as taxas de IPD AUC e SUM AUC.



Fonte: Blauvelt, 2019. (66) AUC: área sob a curva; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; NRS: *numeric rating scale*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; SUM AUC: área sob a curva baseada nos resumos dos dados; IPD AUC: área sob a curva dos dados individuais de cada paciente.

Puig 2020 – análise de desfechos reportados pelos pacientes em 52 semanas

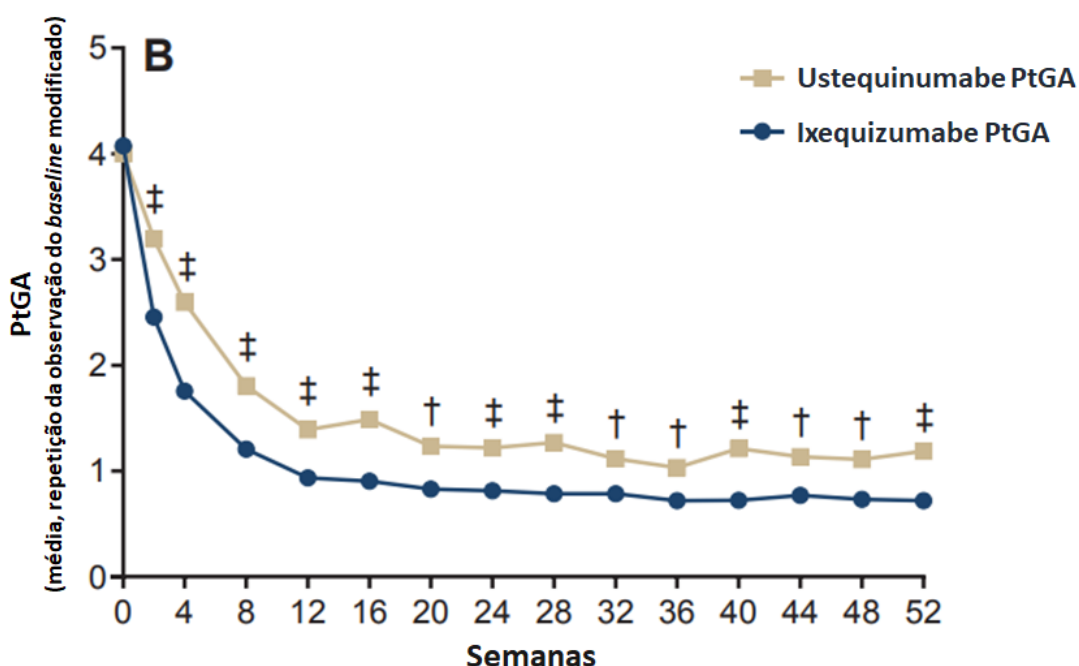
Puig *et al.*, 2020 (67), reportaram uma avaliação do tratamento de ixequizumabe frente a ustequinumabe em termos de melhora e rapidez da melhora de desfechos reportados pelos pacientes (avaliação global do paciente, prurido, dor, QVRS e produtividade no trabalho) em 52 semanas.

Para a *Patient Global Assessments* (PtGA)¹⁴, observou-se que ambos os grupos apresentaram melhora rápida na escala através de avaliação a partir do *baseline* em 12 semanas, sendo

¹⁴ Questionário administrado ao paciente em uma escala numérica de zero (sem lesões) a cinco (grave)

mantida até a semana 52 (Figura 7). Nesse período, a média para o grupo ixequizumabe foi de 0,72 (DP: 0,94) enquanto para o grupo ustequinumabe foi de 1,19 (DP: 1,21). Tal resultado indicou uma melhora significativamente maior ($p\text{-valor}<0,0001$) no grupo ixequizumabe frente ao grupo comparador. Além disso, a superioridade estatística da intervenção foi observada em todos os intervalos avaliados.

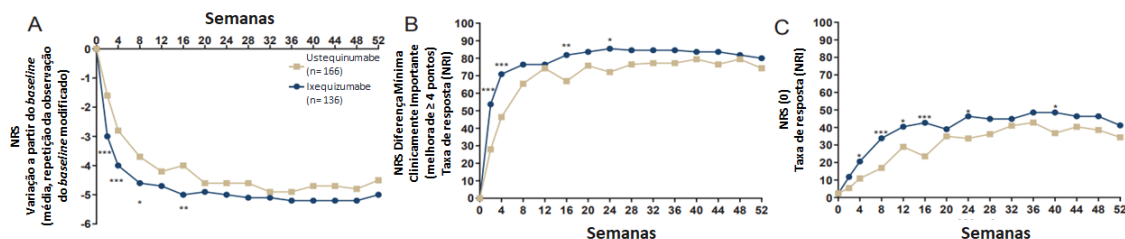
Figura 7. PtGA ao longo de 52 semanas.



Fonte: Puig, 2020. (67) PtGA: Patient Global Assessments. † $p\text{-valor}<0,01$.

O prurido foi avaliado pelo NRS (Figura 8), e em 52 semanas observou-se que os grupos não apresentaram diferenças significativas, com médias de -5,01 (DP: 2,96) para ixequizumabe e de -4,55 (DP: 2,85) para ustequinumabe. O mesmo resultado foi observado para a proporção de pacientes que alcançou melhora clinicamente importante. Ainda, apesar de ter-se observado uma melhor significativamente maior na proporção de pacientes com NRS (0) nas semanas iniciais de uso de ixequizumabe, tal superioridade estatística não se manteve em 52 semanas, com 41,2% e 34,3% dos pacientes dos grupos ixequizumabe e ustequinumabe alcançando NRS (0), respectivamente (Figura 8).

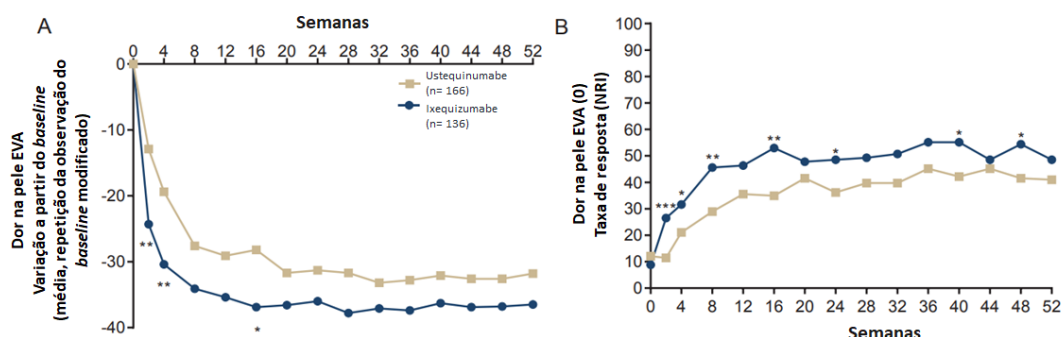
Figura 8. (A) variação numérica no NRS; (B) proporção de pacientes que alcançou diferença minimamente importante no NRS; (C) NRS (0) em até 52 semanas.



Fonte: Puig, 2020. (67) NRS: *numerical rating scale*. *p-valor<0,05; **p-valor<0,01; ***p-valor<0,001.

A dor na pele foi avaliada por EVA¹⁵, e observou-se melhora rápida nesse desfecho a partir do *baseline* em ambos os grupos de tratamento (Figura 9). Essa melhora foi mantida durante o período de manutenção. Em 52 semanas, a variação da média a partir do *baseline* na EVA para dor na pele foi de -36,54 para o grupo ixequizumabe e de -31,79 para o grupo ustequinumabe. As proporções de pacientes que alcançaram melhora completa da dor em 52 foram de 48,5% e 41,0% nos grupos ixequizumabe e ustequinumabe, respectivamente.

Figura 9. (A) variação na EVA; (B) proporção de pacientes que alcançou EVA (0) para dor na pele em até 52 semanas.

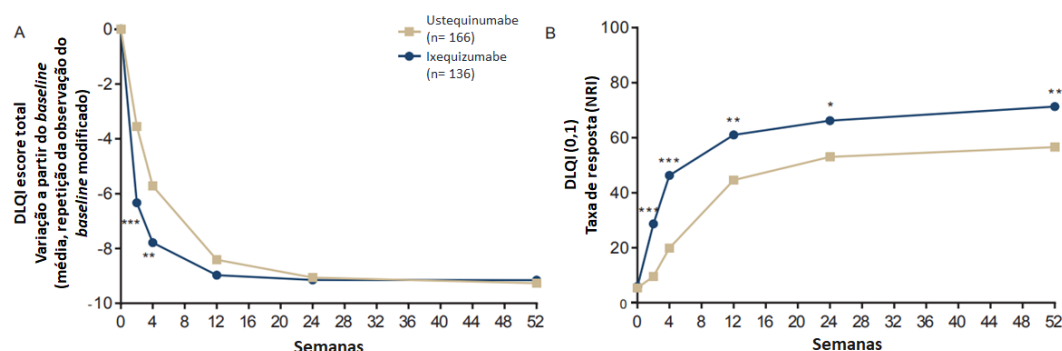


Fonte: Puig, 2020. (67) EVA: escala visual analógica. *p-valor<0,05; **p-valor<0,01; ***p-valor<0,001.

¹⁵ Instrumento que avalia a dor na pele de 0 mm (sem dor) a 100 mm (dor grave) em uma escala horizontal.

A QVRS avaliada pelo DLQI apresentou resultado significativamente melhores para ixequizumabe que para o comparador nas primeiras semanas de tratamento, mantendo resultados similares em até 52 semanas (Figura 10). As proporções de pacientes com DLQI (0,1) foram estatisticamente maiores no grupo ixequizumabe que no ustequinumabe, e em 52 semanas 71,3% e 56,6% dos pacientes desses respectivos grupos reportaram DLQI (0,1), indicando impacto mínimo ou ausente na QVRS.

Figura 10. (A) variação no escore total do DLQI; (B) proporção de pacientes que alcançou DLQI (0,1) em até 52 semanas.

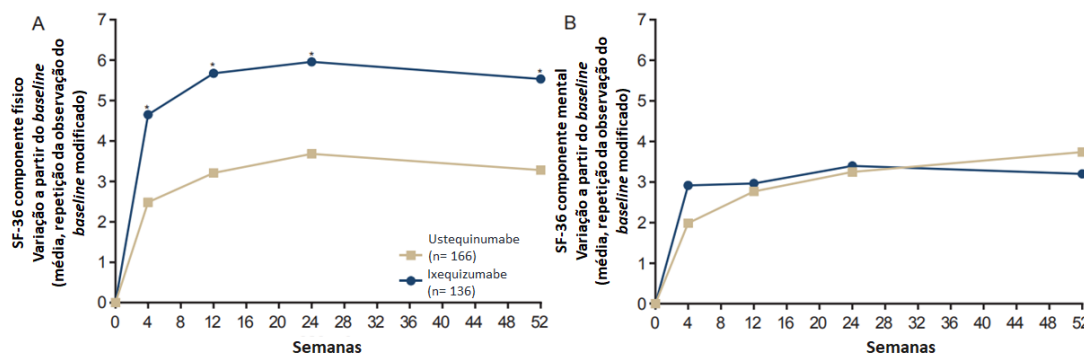


Fonte: Puig, 2020. (67) DLQI: *dermatology life quality index*; NRI: imputação de não respondedor. **p-valor<0,01; ***p-valor<0,001.

Na avaliação da QVRS pelo *Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey (SF-36)*¹⁶ foi reportada melhora estatisticamente significativa para ixequizumabe frente a ustequinumabe (5,53 versus 3,28) em 52 semanas para o componente físico desse questionário. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para o componente mental (Figura 11).

¹⁶ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (98)

Figura 11. Variação no componente físico (A) e mental (B) do SF-39 em até 52 semanas.



Fonte: Puig, 2020. (67) SF-36: *Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey*. *p-valor<0,05.

Na avaliação pelo *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level (EQ-5D-5L)*¹⁷ não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, exceto quando o índice do *European Quality of Life for Psoriasis (EQ-PsO)*¹⁸ foi considerado até o intervalo de 24 semanas. Para esse índice, pacientes em uso de ixequizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao comparador (Tabela 21).

Tabela 21. Variação nos desfechos de QVRS reportados pelos pacientes com psoríase tratados com ixequizumabe ou ustequinumabe por 52 semanas.

Variação a partir do <i>baseline</i>	Semana 12 Média (DP)	Semana 24 Média (DP)	Semana 52 Média (DP)
EQ-5D-5L UK Index Score			
Ustekinumabe	0,1237 (0,217)	0,1190 (0,212)	0,1258 (0,221)
Ixequizumabe	0,1682 (0,226)	0,1612 (0,228)	0,1599 (0,242)

¹⁷ 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.

¹⁸ Adiciona duas dimensões específicas para psoríase – prurido e confiança – ao EQ-5D-5L.

EQ-PsO Index Score

Ustequinumabe	0,1173 (0,160)	0,1210 (0,152)	0,1204 (0,159)
Ixequizumabe	0,1512 (0,165) *	0,1561 (0,159) *	0,1421 (0,177)

EQ-5D EVA

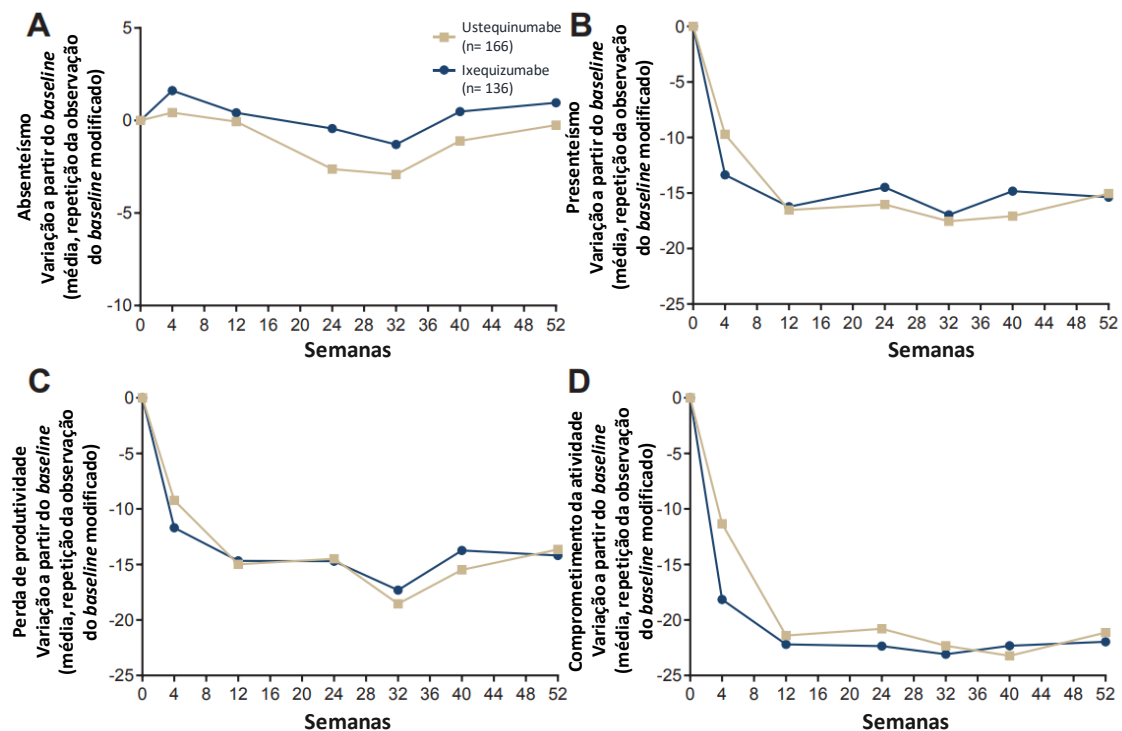
Ustequinumabe	10,10 (22,7)	10,72 (22,7)	12,52 (22,1)
Ixequizumabe	13,56 (22,3)	15,38 (22,4)	13,38 (22,5)

Fonte: Puig, 2020. (67). QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; DP: desvio padrão; EVA: escala visual analógica; EQ-5D-5L: *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level*; EQ-PsO: *European Quality of Life for Psoriasis*. * p-valor<0,05

A produtividade no trabalho foi avaliada pelo *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Psoriasis* (WPAI:PsO)¹⁹ e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento em nenhuma das dimensões avaliadas no intervalo até a semana 52 (Figura 12).

Figura 12. Variação dos domínios de (A) absenteísmo, (B) presenteísmo, (C) perda de produtividade laboral e (D) comprometimento das atividades do WPAI:PsO em até 52 semanas.

¹⁹ Avalia quatro dimensões: absenteísmo, presenteísmo, perda de produtividade e comprometimento da atividade. Nessa escala, maiores valores indicam maior impacto na produtividade.



Fonte: Puig, 2020. (67) WPAI:PsO: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Psoriasis.

Smith 2020 – análise de segurança integrada para avaliar a frequência de infecções do trato urinário

Smith *et al.*, 2020 (68) conduziram uma análise de segurança integrada com o objetivo de reportar a frequência de infecções do trato urinário em pacientes tratados com ixekizumabe. Para fins desse dossiê, apenas os dados do estudo IXORA-S serão descritos.

Assim, foram avaliados 166 pacientes (159,5 pessoas-ano) no grupo ixekizumabe e 135 pacientes (131,4 pessoas-ano) no grupo ustekinumabe. Não foram observadas infecções no trato urinário inferior. Entretanto, foram reportados quatro casos (taxa de incidência: 2,5 [IC 95%: 0,94 a 6,68]) de infecção no trato urinário inferior e cinco casos (taxa de incidência: 3,8 [IC 95%: 1,58 a 9,15]) nos grupos ixekizumabe e ustekinumabe, respectivamente. Ainda, um paciente apresentou prostatite (taxa de incidência: 0,6 [IC 95%: 0,09 a 4,45]) no grupo ixekizumabe.

Armstrong 2021 – análise de alcance de alvo de tratamento

Armstrong *et al.*, 2021 (70) conduziram uma análise agrupada com o objetivo de avaliar se ixequizumabe é capaz de alcançar os alvos de tratamento definidos pela *National Psoriasis Foundation* (NPF). Para fins desse dossiê, apenas os dados o IXORA-S serão descritos.

A resposta ao tratamento pelo NPF definida como resposta aceitável foi proporção de área corporal afetada $\leq 3\%$ ou melhora $\geq 75\%$ em 12 semanas, enquanto a resposta alvo foi definida pela proporção de área corporal afetada $\leq 1\%$ em 12 semanas e a cada seis meses.

Durante o período de indução, as proporções de pacientes com resposta aceitável e resposta alvo foram significativamente maiores no grupo ixequizumabe (resposta aceitável: 68,4%; resposta alvo: 38,6%) que no grupo ustequinumabe (resposta aceitável: 38,6% [p-valor<0,0001]; resposta alvo: 24,1% [p-valor<0,0001]). Durante a manutenção (12 a 52 semanas), a proporção de pacientes que apresentou resposta alvo foi significativamente maior com ixequizumabe (71,3%) que com ustequinumabe (56,6%; p-valor=0,0086). Em 52 semanas, o PASI90 foi alcançado por 76,5% dos pacientes com ixequizumabe e por 59,0% dos pacientes com secuquinumabe (p-valor<0,0014).

ECR

AlMutari 2021 – análise primária

AlMutari *et al.*, 2021 (69), conduziram um ECR duplo-cego com o objetivo de comparar a eficácia e segurança em longo prazo de ixequizumabe frente a secuquinumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Foram incluídos pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave por pelo menos seis meses. Foram excluídos pacientes com psoríase que não em placas, com infecção local ou sistêmica recente que necessitou de hospitalização ou antibiótico, em uso de terapia convencional sistêmica ou fototerapia nas últimas quatro semanas ou terapia tópica local nas últimas duas semanas antes da randomização, ou ainda uso de terapia biológica nos últimos três meses antes do início do estudo.

O estudo, que teve duração de 52 semanas foi dividido em um período inicial de 40 semanas de tratamento seguido de um período de 12 semanas de seguimento. O período de tratamento foi ainda dividido em indução (semana zero até a 12) e manutenção (semana 13 até 40).

Os pacientes foram randomizados para receberem ixequizumabe (160 mg) na semana zero, e então 80 mg a cada duas semanas por 12 semanas e então 80 mg a cada quatro semanas ou secuquinumabe 300 mg em dose inicial nas semanas de zero a quatro, seguido de dose de manutenção mensal. Administrações placebo foram utilizadas para manter o cegamento do estudo.

Os desfechos primários foram as proporções de pacientes que alcançou PASI75 e o escore PGA (0,1) na semana 12. Já os desfechos secundários foram: proporção de pacientes que alcançaram PASI90 e variação a partir do *baseline* do DLQI em 12 semanas. A segurança foi um desfecho avaliado até 52 semanas.

Assim, foram incluídos 155 pacientes no grupo ixequizumabe e 158 pacientes no grupo secuquinumabe. As características demográficas de *baseline* foram similares entre os grupos. Nesse estudo, as proporções de pacientes que utilizaram biológico sistêmico prévio variaram de 16,46% a 18,06%.

Em 12 semanas, a proporção de pacientes que alcançou PASI75 foi significativamente maior no grupo ixequizumabe que no grupo comparador (Tabela 22). Tal superioridade estatística foi mantida até a semana 52 e a mediana de tempo até alcançar PASI75 foi de 56 dias no grupo ixequizumabe e de 71 dias no grupo secuquinumabe (p-valor<0,001).

Ainda em 12 semanas, ixequizumabe apresentou resultados significativamente superiores a secuquinumabe para proporção de pacientes que alcançou PASI90, proporção de pacientes com PGA (0,1) e DLQI (0,1) (Tabela 22). Destaca-se que em 52 semanas, as proporções de pacientes com PGA (0,1) também foram significativamente maiores no grupo ixequizumabe (61,83%) que no grupo secuquinumabe (58,12%; p-valor<0,001), com mediana de tempo até alcançar o desfecho de 69 dias para os tratados com ixequizumabe e de 77 dias para os tratados com secuquinumabe (p-valor<0,001).

Tabela 22. Respostas clínicas em 12 semanas.

Resposta	Ixequizumabe (n= 155)	Secuquinumabe (n= 158)	p-valor
----------	-----------------------	------------------------	---------

Melhora na pontuação PASI			
PASI75 n (%), (IC 95%)	119 (76,77), (8,1 a 18,6)	106 (67,09), (3,9 a 16,4)	< 0,001
PASI90 n (%), (IC 95%)	66 (42,58), (13,4 a 27,2)	51 (32,28), (6,2 a 21,3)	< 0,001
PGA 0 ou 1 n (%), (IC 95%)	108 (69,68), (13,9 a 27,4)	102 (64,56), (6,8 a 23,7)	< 0,001
DLQI 0 ou 1 n (%), (IC 95%)	114 (73,55), (10,8 a 22,9)	89 (56,33), (3,1 a 12,5)	< 0,001

Fonte: AlMutari, 2021. (69) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IC: intervalo de confiança.

Durante as primeiras 12 semanas, 70,32% e 68,98% dos pacientes dos grupos ixequizumabe e secuquinumabe reportaram pelo menos um EA, respectivamente (Tabela 23). Todos esses EAs eram de gravidade leve e nenhum levou à descontinuação do tratamento. Não foram reportados EAs severos em nenhum dos grupos. Ao longo de 52 semanas, 71,61% e 69,92% dos pacientes dos grupos ixequizumabe e secuquinumabe reportaram pelo menos um EA, respectivamente. As infecções e infestações leve a moderada foram os EAs mais frequentes (ixequizumabe: 58,71%; secuquinumabe: 53,16%). Infecções graves ocorreram em 1,89% dos pacientes tratados com secuquinumabe e em 3,23% dos tratados com ixequizumabe. Não foram reportadas malignidades cutâneas ou em qualquer outra região.

Tabela 23. EAs de acordo com o grupo de tratamento.

EA	Semana 0 a 12		Semana 13 a 52	
	Ixequizumabe	Secuquinumabe	Ixequizumabe	Secuquinumabe
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
EAs comuns				
Infecções leves a moderadas	44 (28,39)	39 (24,68)	47 (30,32)	45 (28,85)
Cefaleia	19 (12,26)	19 (12,03)	26 (16,77)	18 (11,39)
Nasofaringite - sinusite	11 (7,09)	15 (9,49)	33 (21,29)	23 (14,56)
Infecção do trato respiratório superior - bronquite	7 (4,52)	10 (6,33)	29 (18,71)	19 (12,03)
Prurido	3 (1,94)	7 (4,43)	11 (7,09)	8 (5,06)

Fadiga	6 (3,87)	8 (5,06)	8 (5,16)	5 (3,16)
Artralgia - dor nas costas	11 (7,09)	6 (3,80)	13 (8,39)	12 (7,59)
Tosse	5 (3,23)	9 (5,70)	4 (2,58)	7 (4,43)
Gastroenterite (diarreia, náusea, dor abdominal)	14 (9,03)	7 (4,43)	5 (3,23)	8 (5,06)
EAs graves				
Infecções	1 (0,65)	1 (0,63)	4 (2,58)	2 (1,27)
Cardíacas/vasculares	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (1,29)	1 (0,63)
Renais e urinárias	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,66)	0 (0,00)
Gastrointestinais	1 (0,66)	1 (0,63)	2 (1,29)	2 (1,27)
Outras	0 (0,0)	2 (1,27)	6 (3,87)	7 (4,43)
Anormalidades laboratoriais hematológicas				
Neutrófilos reduzidos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,29)	3 (1,89)
Linfócitos reduzidos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,66)	2 (1,27)
AST elevada	1 (0,66)	2 (1,27)	3 (1,94)	3 (1,89)
ALT elevada	0 (0,0%)	1 (0,63)	1 (0,66)	2 (1,27)

Fonte: AlMutari, 2021. (69) EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado nas Tabela 24 a Tabela 26. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de muito baixa a moderada de acordo com o comparador e com o desfecho avaliado. Os principais motivos para redução da qualidade foram: elevado 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. Assim, são raros os estudos em pacientes em segunda

linha de biológico. Ainda, nos ECRs incluídos, a proporção de pacientes com uso prévio de biológico variou de 13,2% a 18,06%. (63,69)

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

Desfecho	Classificação
PASI50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PGA	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

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

Desfecho	Classificação
PASI50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PGA	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
QVRS	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

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

Desfecho	Classificação
PASI50	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
PASI75	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI90	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PASI100	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
PGA	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.



6. Avaliação Econômica

6.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de Taltz® (ixequizumabe), comparado a ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe, para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

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 27). (87)

Tabela 27. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Taltz® (ixequizumabe)
Comparadores	Ustequinumabe Secuquinumabe Risanquizumabe
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	Resposta terapêutica (PASI $\geq$ 75) Anos de vida ajustados pela qualidade
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento de psoríase
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Efetividade
Tipo de modelagem	Árvore de Decisão e Modelo de Markov

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

6.2.2 Intervenção

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

6.2.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise são:

- 1 – Ustequinumabe, 45mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas.
- 2 – Secuquinumabe, 300mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.
- 3 – Risanquizumabe, 150mg (duas injeções de 75mg) administradas por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose.

6.2.4 Desfechos considerados no modelo

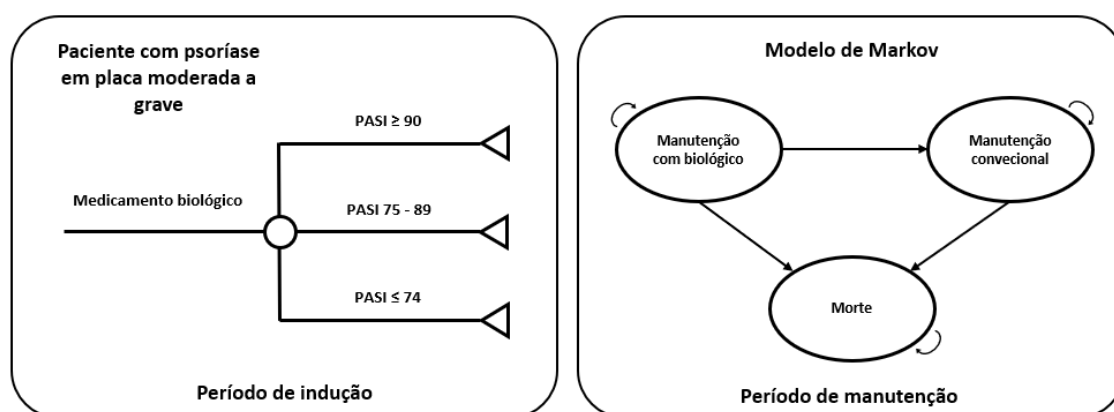
Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2.5 Modelo econômico

O modelo utilizado foi o modelo já validado em discussões prévias sobre a psoríase na Conitec, disponibilizado publicamente pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional do Coração (NATS-INC).

No modelo utilizado, a efetividade das tecnologias é calculada por meio dos dados de resposta terapêutica (PASI) e dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) a partir da fase de indução, que consiste na etapa representada pela árvore de decisão e, posteriormente da fase de manutenção, que consiste na etapa do modelo de Markov, onde o paciente é acompanhado ao longo de toda a vida (Figura 13).

Figura 13. Representação do modelo econômico utilizado.



Fonte: Adaptado do relatório de Recomendação nº 534 (88)

Conforme modelo adotado no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (88), o modelo apresenta os seguintes pressupostos:

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 45 anos, o que é consistente com os dados de meta-análise utilizados. (72)
- Seguindo a proposta validada em publicações anteriores deste modelo, após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro medicamento biológico. Ressalta-se que tal pressuposto não invalida esta análise, dado que o objetivo deste modelo não seria de avaliar possíveis linhas e sequências de tratamento, mas sim o ranqueamento dos medicamentos biológicos mais custo-efetivos.

- Os níveis de resposta obtidos durante o período de indução são mantidos até a descontinuação do tratamento. Tal pressuposto é suportado por dados de longo prazo que sugerem uma taxa alta de manutenção da resposta com tratamentos biológicos na psoríase. Da mesma forma, após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do PASI. Contudo, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação.
- Seguindo modelos prévios, assumiu-se que a taxa de descontinuação dos medicamentos mais novos (ixequizumabe, secuquinumabe e risanquizumabe) seria a mesma do ustequinumabe.
- Todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade, independentemente dos estados de saúde e da estratégia de tratamento.

6.2.6 Perspectiva

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

6.2.7 Horizonte temporal

Considerando a característica crônica da psoríase, foi adotado um horizonte temporal que contempla a expectativa de vida da população Brasileira, de acordo com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

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. (89)

6.2.9 Dados de efetividade

Os dados de efetividade utilizados no modelo, são resultados da meta-análise de Sbidian, 2023.

(72) As probabilidades de resposta estão apresentadas na Tabela 28.

Tabela 28. Probabilidades de resposta utilizadas no modelo econômico.

Tratamento	PASI ≥ 90	PASI 75 - 89	PASI ≤ 74
Ixequizumabe	0,6749	0,1765	0,1486
Risanquizumabe	0,7302	0,1611	0,1087
Secuquinumabe	0,5382	0,2123	0,2495
Ustequinumabe	0,4417	0,2584	0,2999

Fonte: Elaboração própria.

O modelo também adota os dados de descontinuação utilizados nas análises anteriores, descritos por ICER, 2018. (90) As probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 29.

Tabela 29. Probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo econômico.

Tratamento	Descontinuação	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão
Ixequizumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020
Ixequizumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019
Risanquizumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020
Risanquizumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019
Secuquinumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020
Secuquinumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019
Ustequinumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020

Ustequinumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019
-------------------------------	-------	-------	-------	-------

Fonte: Elaboração própria.

6.2.10 Dados de utilidade

Os dados de utilidade utilizados no modelo são os mesmos dados utilizados no modelo proposto no Relatório de Recomendação nº 534/2020. (88) A Tabela 30 apresenta os valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

Tabela 30. Dados de utilidade utilizados no modelo econômico.

Resposta	Valor	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Referência
PASI < 75	0,765	0,748	0,786	0,010	Davison et al., 2018 (91)
PASI > 75	0,858	0,840	0,876	0,009	Zimmermann et al., 2017 (92)

Fonte: Elaboração própria.

6.2.11 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. Os custos utilizados e o racional de cálculo utilizado no modelo estão apresentados na Tabela 31. O custo proposto para incorporação de Taltz® (ixequizumabe) representa um desconto de 73,5% sobre o PMVG 18%, resultando em um custo por apresentação de R\$ 1.415,13. Além dos custos de aquisição dos medicamentos, foi considerado o custo de manejo dos pacientes em manutenção com biológicos, estes custos estão apresentados na Tabela 32.

Tabela 31. Custos de tratamentos com medicamentos biológicos.

Tratamento	Apresentação	Período de resposta (semanas)	Doses até a resposta	Doses de manutenção (ano 1)	Doses de manutenção (ano > 1)	Custo unitário	Custo até a resposta	Custo manutenção (ano 1)	Custo manutenção (ano > 1)	Fonte
Ixequizumabe	80mg	12	8	10	13	R\$ 1.415,13	R\$ 11.321,01	R\$ 14.151,27	R\$ 18.396,64	-
Risanquizumabe	75mg	12	4	8	8	R\$ 2.425,51	R\$ 9.702,04	R\$ 19.404,08	R\$ 19.404,08	BPS - SIASG
Secuquinumabe	150mg	12	14	20	26	R\$ 566,63	R\$ 7.932,82	R\$ 11.332,60	R\$ 14.732,38	BPS - SIASG
Ustequinumabe	45mg	12	2	4	4	R\$ 3.208,85	R\$ 6.417,70	R\$ 12.835,40	R\$ 12.835,40	BPS - SIASG

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 32. Custo de manejo dos pacientes em manutenção com medicamento biológicos.

Itens	% uso	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Referência	Código
Consulta	100%	5	R\$ 10,00	R\$ 50,00	SIGTAP (02/24)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	5	R\$ 4,11	R\$ 20,55	SIGTAP (02/24)	02.02.02.038-0
Gama GT	100%	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55	SIGTAP (02/24)	02.02.01.046-5
TGO	100%	5	R\$ 2,01	R\$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.064-3
TGP	100%	5	R\$ 2,01	R\$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.065-1
Fosfatase alcalina	100%	5	R\$ 2,01	R\$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.042-2
Bilirrubina total e frações	100%	5	R\$ 2,01	R\$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.020-1
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.069-4
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP (02/24)	02.02.01.056-2
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.021-0
Cloreto	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.026-0
TOTAL				R\$ 139,56		

Fonte: Elaboração própria.

6.2.12 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e utilidade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo.

Todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Para a presente análise de sensibilidade probabilística os parâmetros variados estão apresentados na Tabela 33.

Tabela 33. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Distribuição	Valor base	DP
PASI 75 – 89 - ixequizumabe	Log Normal	0,1765	0,0072
PASI 75 – 89 – risanquizumabe	Log Normal	0,1611	0,0108
PASI 75 – 89 - secuquinumabe	Log Normal	0,2123	0,0071
PASI 75 – 89 - ustequinumabe	Log Normal	0,2584	0,0083

Descontinuação ixequizumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação ixequizumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Descontinuação risanquizumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação risanquizumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Descontinuação secuquinumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação secuquinumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Descontinuação ustequinumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação ustequinumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Utilidade - PASI < 75	Log Normal	0,7650	0,0097
Utilidade - PASI > 75	Log Normal	0,8580	0,0092
Custo manejo paciente em manutenção com biológico	Gama	139,5600	27,9120
Descontinuação ixequizumabe (ano 1)	Log Normal	0,1765	0,0072

Fonte: elaboração própria. DP: Desvio padrão.

6.3 Resultados

6.3.1 Análise de custo-efetividade

Ao considerar os custos e consequências das quatro estratégias de tratamento em comparação, pode-se observar que os valores de efetividade em termos de QALY são próximos, sendo as diferenças em custos mais expressivas. (Tabela 34). Adotando como referência a razão de custo-efetividade incremental do último tratamento mais eficiente da fronteira disponível no SUS (risankizumabe vs. ustequinumabe), medicamentos que apresentem uma RCEI menor que R\$

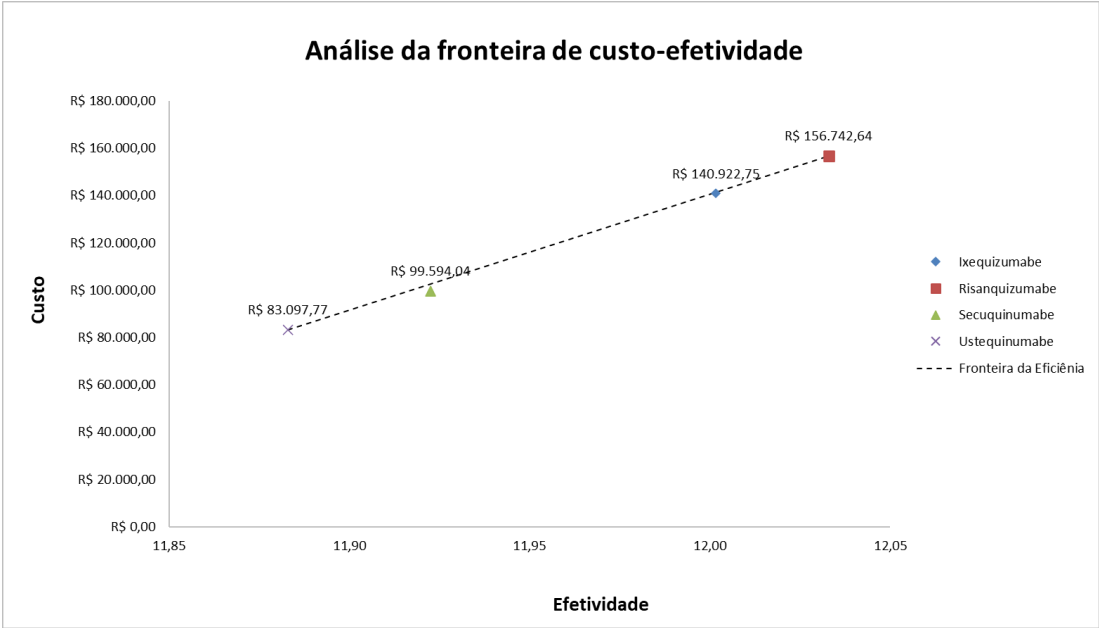
490.676,01, serão considerados custo-efetivos. Desta forma, pode-se dizer que Taltz® (ixequizumabe) se mostra custo-efetivo na análise desenvolvida. É possível notar que Taltz® (ixequizumabe) se apresenta abaixo da fronteira da eficiência. (Figura 14)

Tabela 34. Resultados do modelo econômico.

Tratamento	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Ustequinumabe	R\$ 83.097,77	11,88	-	-	-
Secuquinumabe	R\$ 99.594,04	11,92	R\$ 16.496,27	0,04	R\$ 417.290,34
Ixequizumabe	R\$ 140.922,75	12,00	R\$ 73.644,87	0,12	R\$ 486.917,99
Risanquizumabe	R\$ 156.742,64	12,03	R\$ 57.824,98	0,15	R\$ 490.676,01

Fonte: Elaboração própria.

Figura 14. Plano de custo-efetividade com todas as estratégias comparadas.

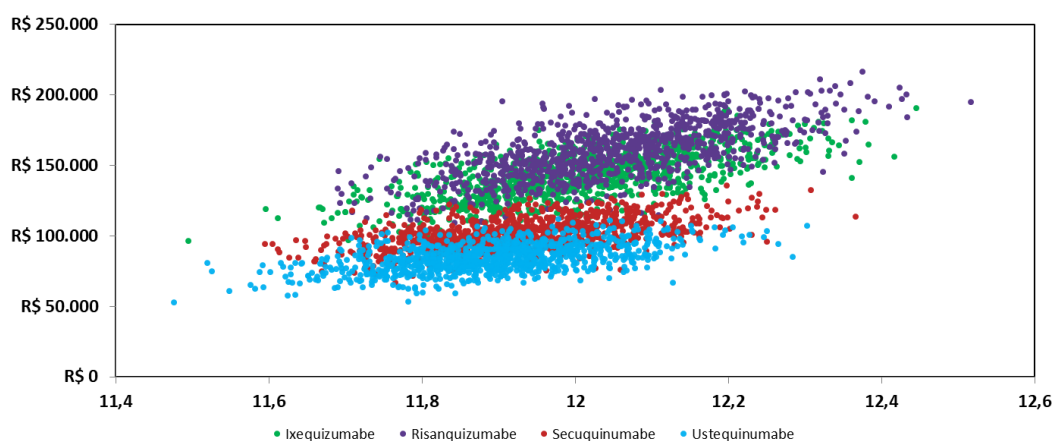


Fonte: Elaboração própria.

6.3.2 Análise de sensibilidade probabilística

Após conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo, é possível observar que as tecnologias apresentam seus resultados sobrepostos. Importante notar que existe maior sobreposição entre uestequinumabe e secuquinumabe e entre ixequizumabe e risanquizumabe. (Figura 15)

Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.



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 psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe no SUS. As principais características da análise estão listadas na Tabela 35.

Tabela 35. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Taltz® (ixequizumabe)
Comparadores	Ustequinumabe Secuquinumabe Risanquizumabe
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 – Ustequinumabe, 45mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas.
- 2 – Secuquinumabe, 300mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.
- 3 – Risanquizumabe, 150mg (duas injeções de 75mg) administradas por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose.

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. (93)

7.2.5 Dados de custo

Os dados de custo utilizados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos dados reportados na seção 6.2.11. Vale pontuar que para a análise de impacto orçamentário não foram considerados os custos de acompanhamento dos pacientes.

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 risanquizumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, de 2017 a 2023.

Para isso, foram utilizados os seguintes códigos de APAC: 06.04.69.004-5 (risankizumabe); 06.04.69.003-7 (ustequinumabe) e 06.04.69.002-9 (secuquinumabe).

Por fim, foi aplicado um filtro de idade (≥18 anos) e por CID (L40.0; L40.1; L40.2; L40.3; L40.4; L40.8 e L40.9).

A Tabela 36 mostra o número de pacientes únicos obtidos na análise descrita anteriormente.

Tabela 36. Número de pacientes únicos por tratamento.

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Ustequinumabe	0	816	3.269	4.967	4.544
Risanquizumabe	0	0	0	1.078	1.777
Secuquinumabe	103	1.521	3.138	4.756	4.501

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 37), posteriormente os pacientes foram projetados utilizando o crescimento populacional em cenário alternativo (Tabela 38).

Tabela 37. População projetada – Cenário base.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes	17.311	19.793	22.189	24.458	26.683

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 38. População projetada – Cenário alternativo.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes	11.030	11.127	11.221	11.309	11.396

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® (ixequizumabe) iniciaria o primeiro ano com 8% de participação, aumentando para 10%, 13%, 17% e 19%. A Tabela 39 apresenta o *market-share* do cenário atual e a Tabela 40 apresenta o *market-share* do cenário projetado.

Tabela 39. *Market-share* cenário atual.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ustequinumabe	42,0%	42,0%	42,0%	42,0%	42,0%
Risanquizumabe	16,4%	16,4%	16,4%	16,4%	16,4%
Secuquinumabe	41,6%	41,6%	41,6%	41,6%	41,6%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 40. *Market-share* cenário projetado.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	8%	10%	13%	17%	19%
Ustequinumabe	38,6%	37,8%	36,5%	34,9%	34,0%
Risanquizumabe	15,1%	14,8%	14,3%	13,6%	13,3%
Secuquinumabe	38,3%	37,4%	36,2%	34,5%	33,7%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resultados

7.3.1 Impacto orçamentário – cenário base

A estimativa de impacto orçamentário do cenário base é de R\$ 6,36 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 61,74 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 41.

Tabela 41. Resultado impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	361.388.522	306.345.302	341.037.981	373.601.640	406.055.085
Cenário projetado	367.753.692	314.192.822	352.509.754	390.108.184	425.604.124
Total	6.365.170	7.847.520	11.471.773	16.506.544	19.549.039

Fonte: Elaboração própria.

7.3.2 Impacto orçamentário – cenário alternativo

Como descrito anteriormente o cenário alternativo considera a projeção de pacientes utilizando a projeção populacional. O resultado do cenário alternativo é de R\$ 4,05 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 35,46 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 42.

Tabela 42. Resultado impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	230.262.798	164.198.188	165.553.842	166.826.301	168.094.454
Cenário projetado	234.318.438	169.338.852	172.811.804	176.662.796	177.272.771
Total	4.055.640	5.140.664	7.257.962	9.836.495	9.178.317

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 psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe quando comparado a ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe. Foram incluídos onze artigos, que reportaram dados do ECR IXORA-S, quatro revisões sistemáticas com meta-análise e um ECR que comparou ixequizumabe a secuquinumabe. (63–71,73,74)

Em revisão sistemática com meta-análise publicada por Sawyer *et al.*, 2019 (65), o uso de ixequizumabe levou a resultados significativamente superiores que ustequinumabe e secuquinumabe para os desfechos PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100 ao fim do período de indução (12 semanas). Nessa análise, não foram reportadas diferenças significativas entre ixequizumabe e risanquizumabe. (65)

Na publicação de Armstrong *et al.*, 2022 (71), a comparação indireta entre ixequizumabe e ustequinumabe levou a maior chance da intervenção alcançar PASI75, PASI90 e PASI100 frente ao comparador em intervalo de 48 a 56 semanas. Entretanto, não foram reportadas diferenças significativas frente a secuquinumabe. Em termos de segurança, não foram observadas diferenças significativas entre as terapias para qualquer EA, qualquer EA grave e EAs que levaram à descontinuação. (71)

Blauvelt *et al.*, 2022 (74), conduziram revisão sistemática com meta-análise que avaliou os desfechos em 52 semanas. Nessa análise, ixequizumabe apresentou resultados significativamente melhores para PASI90 e PASI100 que secuquinumabe e ustequinumabe, sem diferenças significativas para a comparação com risanquizumabe. (74)

A revisão sistemática com meta-análise mais recente não indicou diferenças significativas entre ixequizumabe e os comparadores secuquinumabe, risanquizumabe e ustequinumabe para os desfechos PASI75, qualidade de vida e EA grave. Por outro lado, o uso de ixequizumabe mostrou superioridade estatística frente a secuquinumabe e ustequinumabe para PASI90, não diferindo de risanquizumabe. Ixequizumabe também levou a risco significativamente menor de EA que risanquizumabe e ustequinumabe, não diferindo de secuquinumabe. (73)

O ECR IXORA-S comparou o uso de ixequizumabe a ustequinumabe. Nessa comparação, ixequizumabe apresentou resultados significativamente superiores ao comparador para os desfechos PASI75, PASI90, PASI100 e sPGA (0,1) em 12 e 24 semanas. (63) Em 52 semanas, tal superioridade foi mantida, assim como foram observados benefícios cumulativos de ixequizumabe *versus* ustequinumabe para PASI, NRS prurido e DLQI. (64,66) Dentre os desfechos reportados pelos pacientes, destaca-se que ixequizumabe apresentou resultado significativamente superior a ustequinumabe PtGA, componente físico do SF-36 e DLQI (0,1) ao longo de 52 semanas. (67)

Em termos de segurança, ixequizumabe apresentou um perfil estatisticamente similar a ustequinumabe, sendo mantido em até 52 semanas. (63,64)

Por fim, AlMutari *et al.*, 2021 (69) conduziram um ECR que comparou ixequizumabe a secuquinumabe. Nessa análise, o uso de ixequizumabe levou a resultados significativamente superiores em termos de PASI75, PASI90, PGA (0,1), DQI (0,1) quando comparado a secuquinumabe em 12 semanas. Além disso, o perfil de EAs foi similar entre os grupos ao longo de 52 semanas. (69)

Com base nos resultados do modelo econômico, observa-se que Taltz® (ixequizumabe) é um tratamento biológico custo-efetivo quando comparado aos medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de psoríase moderada a grave, uma vez que mantém o perfil de eficiência apresentado pelas tecnologias hoje disponíveis. Vale pontuar que os resultados são baseados no resultado o modelo econômico aqui apresentando, que foi desenvolvido seguindo os modelos previamente utilizados pela CONITEC.

Já nos resultados do impacto orçamentário, observa-se que a incorporação de Taltz® (ixequizumabe) resultaria em um incremento de custos para o SUS. Vale pontuar que os resultados de incremento são muito inferiores aos resultados apresentados no Relatório de Recomendação nº 534/2020 após consulta pública. (88)

Nesse cenário, conclui-se que de TALTZ® (ixequizumabe) é uma terapia eficaz e segurança para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe no contexto do SUS, permitindo que os pacientes tenham acesso a mais uma

alternativa terapêutica para psoríase, o que proporcionará maior adequação à individualidade de cada paciente acometido.

ORGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

9. Referências bibliográficas

1. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis.* 2022 Jan 24;13(1):81.
2. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med.* 2021 Dec 16;8.
3. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(19):1945–60.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137–74.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT). 2021. p. 76.
6. Hu Y, Chen Z, Gong Y, Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clin Drug Investig.* 2018;38(3):191–9.
7. Camela E, Potestio L, Ruggiero A, Ocampo-Garza SS, Fabbrocini G, Megna M. Towards Personalized Medicine in Psoriasis: Current Progress. *Psoriasis Targets Ther.* 2022 Sep;Volume 12:231–50.
8. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;16(10):779–98.
9. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55.
10. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Psoríase [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 20]. Available from: <http://www.sbd.org.br/doenca/psoriase/>
11. Yang S-F, Lin M-H, Chou P-C, Hu S-K, Shih S-Y, Yu H-S, et al. Genetics of Generalized Pustular Psoriasis: Current Understanding and Implications for Future Therapeutics. *Genes (Basel).* 2023 Jun 20;14(6):1297.
12. Feldman, Steven R; Goffe, Bernard; Rice, Gary; Mitchell, Matthew; Kaur, Mandeep; Robertson, Debbie; Sierka Debra; Bourret, Jeffrey A; Evans, Tamara; Gottlieb A. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives. *Am Helth Drug Benefit.* 2016;9(9).
13. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Psoríase. Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 405–42.
14. Meier M, Sheth P. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2009 Jan;38:1–20.
15. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: a

- systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–85.
16. Naldi L, Mercuri S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):114–8.
 17. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. 2nd ed. Rio de Janeiro: SBD; 2012. 172 p.
 18. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;1–2.
 19. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017 Aug 27;44(8):863–72.
 20. Schleicher SM. Psoriasis: pathogenesis, assessment, and therapeutic update. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016;33:355–66.
 21. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5;20(18):4347.
 22. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Psoríase. Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 105 p.
 23. Basko-Plluska JL, Petronic-rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis Targets Ther*. 2012;2:67–76.
 24. Vu TT, Gooderham M, Papp K. Ixekizumab for treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1423–33.
 25. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):147–58.
 26. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):239–42.
 27. Romiti R, Carvalho A, Duarte G. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020. Vol. 3º edição. 2020.
 28. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861–7.
 29. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Living with psoriasis: Prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):299–303.
 30. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kuła E, Kowalczyk K, Khvorik DF. The Sense of Stigmatization in Patients with Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2021;237(4):611–7.
 31. Sarkar R, Chugh S, Bansal S. General measures and quality of life issues in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(6):481.
 32. Meneguín S, de Godoy NA, Pollo CF, Miot HA, de Oliveira C. Quality of life of patients living with psoriasis: a qualitative study. *BMC Dermatol*. 2020 Dec 10;20(1):22.

33. 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.
34. Papadimitropoulos E, Romiti R, Haro JM, Brnabic A, Gómez-Martín D, Firmino Goncalves L, et al. Burden of Disease for Psoriasis in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Value Heal Reg Issues*. 2021 Dec;26:126–34.
35. Svoboda SA, Ghamrawi RI, Owusu DA, Feldman SR. Treatment Goals in Psoriasis: Which Outcomes Matter Most? *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug 18;21(4):505–11.
36. Belachew EA, Chanie GS, Gizachew E, Sendekie AK. Health-related quality of life and its determinants among patients with psoriasis at a referral hospital in Northwest Ethiopia. *Front Med*. 2023 Jul 13;10.
37. Kurizky PS, Martins GA, Carneiro JN, Gomes CM, Maria L. Life in Female Patients With Psoriasis *. 2018;93(6):801–6.
38. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145–154.e9.
39. Eli Lilly do Brasil Ltda. Taltz (ixequizumabe) [Bula]. 2022. p. 34.
40. 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>
41. 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>
42. European Medicines Agency (EMA). Taltz ixekizumab [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
43. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation - Common Drug Review: Ixekizumab. 2016. p. 1–7.
44. Scottish Medicine Consortium (SMC). Ixekizumab 80mg solution for injection (Taltz ®) Eli Lilly and Company Ltd. - SMC No (1223/17). 2017.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance TA442. NICE; 2017. p. 1–27.
46. 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. 2016. p. 1–16.
47. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - ANEXO II: DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS

NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021 e suas alterações). 2024. p. 196.

48. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2020 Nov 21;34(11):2461–98.
49. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2019;80(4):1029–72.
50. 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.
51. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 - Guias de avaliação e tratamento. 2020.
52. Romiti R, Carvalho AVE de, Duarte G V. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2021 Sep;
53. Abbvie Farmacêutica Ltda. SKYRIZI® (risanquizumabe) [Bula]. 2022. p. 31.
54. Novartis Biociências SA. Cosentyx (secuquinumabe) [Bula]. 2023. p. 156.
55. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. STELARA® (ustequinumabe) [Bula]. 2023. p. 144.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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;
60. 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 12;i4919.
61. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
62. 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.

63. Reich K, Pinter A, Lacour J, Ferrandiz C, Micali G, French L, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a Phase 3 study. *ARNP J Eng Appl Sci*. 2017;177(4):1014–23.
64. Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Hennes C, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared to ustekinumab over 52-weeks of treatment: results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):70–9.
65. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS One*. 2019 Aug 14;14(8):e0220868.
66. Blauvelt A, Lomaga M, Burge R, Zhu B, Shen W, Shrom D, et al. Greater cumulative benefits from ixekizumab *versus* ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2019;[Epub ahead of print].
67. Puig L, Lomaga M, Hollister K, Dutronc Y, Berggren L, Kerkhof P. An Analysis of Patient-reported Outcomes in IXORA-S: Comparing Ixekizumab and Ustekinumab over 52 Weeks in Moderate-to-severe Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(19):adv00344.
68. Smith SD, Conrad C, Ramharter M, Gottlieb AB, Patel H, Xu W, et al. Integrated safety analysis: Frequency of urinary tract infections in patients with psoriasis treated with ixekizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):261–3.
69. Almutairi N, Eassa B. Comparing the efficacy and safety of IL-17 inhibitors for treatment of moderate-to-severe psoriasis: a randomized double blind pilot study with a review of literature. *Adv Dermatology Allergol*. 2021;38(2):281–8.
70. Armstrong A, Amato D, Huster W, Ojeh C, Van Voorhees AS. Achievement of the National Psoriasis Foundation treatment targets with ixekizumab: Pooled analyses from 4 clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. Springer Healthcare; 2021 Aug 31;85(2):330–6.
71. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Stakias V, et al. Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Springer Healthcare; 2022;12(1):167–84.
72. Blauvelt A, Gooderham M, Griffiths CEM, Armstrong AW, Zhu B, Burge R, et al. Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Mar 23;12(3):727–40.
73. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(1):CD011535.
74. Blauvelt A, Gooderham M, Griffiths CEM, Armstrong AW, Zhu B, Burge R, et al. Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Mar;12(3):727–40.

75. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345–56.
76. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541–51.
77. Burkhardt N, Reich K, Lomaga M, Hennes C, Dossenbach M, Wilhelm S, et al. Efficacy and safety of ixekizumab (IXE) compared to ustekinumab (UST) in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomised head-to-head trial. *Australas J Dermatol*. N. Burkhardt, Presenting on Behalf of Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States; 2017;58:43.
78. Langley RG, Papp K, Gooderham M, Zhang L, Mallinckrodt C, Agada N, et al. Efficacy and safety of continuous every-2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase III trial (IXORA-P). *Br J Dermatol*. 2018 Jun;178(6):1315–23.
79. Reich K, Pinter A, Leutz A, Hennes C, Schneider E, Schacht A, et al. A randomized, open-label comparison of ixekizumab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis naive to systemic therapy: Interim analysis of week 12 findings. *Br J Dermatol*. K. Reich, Dermatologikum Hamburg, SCIderm Research Institute, Hamburg, Germany; 2017;177:61.
80. Khattri S, Goldblum O, Solotkin K, Amir Y, Min MS, Ridenour T, et al. Early onset of clinical improvement with Ixekizumab in a Randomized, open-label study of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. O. Goldblum, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States; 2018;11(5):33–7.
81. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):855–62.
82. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2019;394(10206):1352–63.
83. 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.
84. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. American Academy of Dermatology, Inc.; 2018;79(1):135–144.e7.
85. Warren RB, Brnabic A, Saure D, Langley RG, See K, Wu JJ, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis

Treated with Ixekizumab Versus Secukinumab. Br J Dermatol. 2018;178(5):1064–71.

86. Sawyer LM, Cornic L, Levin L, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019;33(2):355–66.
87. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network. J Immunol Res. Hindawi; 2019;2019.
88. Díaz Acedo R, Galvan Banqueri M, Márquez Saavedra E. Indirect comparison of anti-interleukin 17 targeted biological treatments for moderate-to-severe psoriasis. J Clin Pharm Ther. 2020;45(4):715–21.
89. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA Dermatology. 2020;156(3):258–69.
90. Xue W, Saharia P, Gray E, Khoudigian-Sinani S, Gaudet V, Barbeau M, et al. Efficacy of Brodalumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Network Meta-Analysis. J Cutan Med Surg. 2020 Nov 26;24(6):561–72.
91. Tada Y, Watanabe R, Noma H, Kanai Y, Nomura T, Kaneko K. Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. J Dermatol Sci. 2020 Jul;99(1):53–61.
92. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LÅ, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. J Dermatolog Treat. Taylor & Francis; 2020;0(0):1–15.
93. Wasel N, Thaçi D, French LE, Conrad C, Dutronc Y, Gallo G, et al. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from a Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-S). Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Aug 15;10(4):663–70.
94. Xu S, Gao X, Deng J, Yang J, Pan F. Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta-analysis. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2021 Jan 30;19(1):47–56.
95. Fahrback K, Sarri G, Phillippo DM, Neupane B, Martel SE, Kiri S, et al. Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis. Dermatol Ther (Heidelb). Springer Healthcare; 2021 Sep 22;
96. Gottlieb AB, Saure D, Wilhelm S, Dossentbach M, Schuster C, Smith SD, et al. Indirect comparisons of ixekizumab *versus* three interleukin-23 p19 inhibitors in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis – efficacy findings up to week 12. J Dermatolog Treat. 2022 Jan 2;33(1):54–61.
97. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. Med Decis Mak. 2016 Feb 22;36(2):253–

63.

98. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, Revista Brasileira De Reumatologia. 1999. p. 143–50.

ORIGINAL
FERRAZ

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



ORIGINAL
HERAFTER

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>

ORIGINAL
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.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído (82), foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (58), que, conforme apresentado na Figura 16, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

No ECR IXORA-S (63), o risco de viés global foi considerado baixo. Entretanto, no ECR publicado por AlMutari *et al.*, 2021 (69), tal risco foi elevado. Os principais fatores que contribuíram para isso foi a ausência de informação sobre perda de seguimento, o que não permitiu que se avaliasse de forma mais aprofundada se houve viés de atrito e seu potencial resultado para o valor real dos achados. Além disso, não foram fornecidos detalhes sobre o processo de alocação dos pacientes.

Figura 16. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	IXORA-S	Ixequizumabe	Ustequinumabe	PASI75	+	+	+	+	+	+	Low risk
2	IXORA-S	Ixequizumabe	Ustequinumabe	PASI90	+	+	+	+	+	+	Some concerns
3	IXORA-S	Ixequizumabe	Ustequinumabe	PASI100	+	+	+	+	+	+	High risk
4	IXORA-S	Ixequizumabe	Ustequinumabe	PGA	+	+	+	+	+	+	
5	IXORA-S	Ixequizumabe	Ustequinumabe	QVRS	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
6	IXORA-S	Ixequizumabe	Ustequinumabe	Segurança	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
7	AlMutari, 2021	Ixequizumabe	Secuquinumabe	PASI75	!	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
8	AlMutari, 2021	Ixequizumabe	Secuquinumabe	PASI90	!	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
9	AlMutari, 2021	Ixequizumabe	Secuquinumabe	PGA	!	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
10	AlMutari, 2021	Ixequizumabe	Secuquinumabe	QVRS	!	+	+	+	+	+	
11	AlMutari, 2021	Ixequizumabe	Secuquinumabe	Segurança	!	+	+	+	+	+	

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (58) PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

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. (83)

Exceto por Sbidian *et al.*, 2023 (73), todas as demais revisões sistemáticas com meta-análise incluídas apresentaram grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas. (65,71,74)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

	Sawyer, 2019 (65)		Armstrong, 2022 (71)		Blauvelt, 2022 (74)		Sbidian, 2023 (73)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(x) Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:	() Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:
	() Não	(x) População	(x) Não	(x) População	(x) Não	(x) População	() Não	(x) População
		(x) Intervenção		(x) Intervenção		() Intervenção		(x) Intervenção
		(x) Grupo comparador		() Grupo comparador		() Grupo comparador		(x) Grupo comparador
		(x) Desfecho		() Desfecho		() Desfecho		(x) Desfecho
		Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):
	() Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento		() 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	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	(x) Sim	Para Sim parcial:
	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?
	(x) Não	(x) Pergunta de pesquisa da revisão	(x) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão	(x) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão	() Não	(X) Pergunta de pesquisa da revisão
		() Estratégia de busca		() Estratégia de busca		() Estratégia de busca		(X) Estratégia de busca
		(X) Avaliação do risco de viés		() Avaliação do risco de viés		() Avaliação do risco de viés		(X) Avaliação do risco de viés
		Para sim?		Para sim?		Para sim?		Para sim?

significante do protocolo?*		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:		Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:	
		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e		(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e	
		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade		(x) Um plano para investigar causas de heterogeneidade	
		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		() Justificativa para qualquer alteração do protocolo		(x) Justificativa para qualquer alteração do protocolo	
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(x) Sim	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	(x) Sim	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	(x) Sim	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	(x) Sim	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	
	() Não	(x) Explicação para incluir somente um ECR	() Não	(x) Explicação para incluir somente um ECR	() Não	(x) Explicação para incluir somente um ECR	() Não	(x) Explicação para incluir somente um ECR	
		() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados		() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados		() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados		() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados	
		() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	

CONFIDENCIAL

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

4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	☐ Sim	Para Sim parcial	☒ Sim	Para Sim parcial	☐ Sim	Para Sim parcial	☒ Sim	Para Sim parcial
	☒ Sim parcial	(todos os seguintes):	☐ Sim parcial	(todos os seguintes):	☐ Sim parcial	(todos os seguintes):	☐ Sim parcial	(todos os seguintes):
	☐ Não	(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	☐ Não	(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	☒ Não	(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)	☐ Não	(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)
		(x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca		(x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca		() Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca		(x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca
		(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)		(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)		(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)		(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)
		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?		Para Sim, deter também (todos os seguintes)?
		(x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos		(x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos		(x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos		(x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos
		() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		(x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		(x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área		(x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área
		() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta		(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta
		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		() Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

CONFIDENCIAL

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

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

CONFIDENCIAL

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

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

CONFIDENCIAL

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

(x) Descreveram desfechos

(x) Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

() Descreveram população em detalhes

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

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

() Descreveram o cenário do estudo

() Tempo de seguimento

() Descreveram desfechos

() Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

() Descreveram população em detalhes

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

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

() Descreveram o cenário do estudo

() Tempo de seguimento

(x) Descreveram desfechos

(x) Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

() Descreveram população em detalhes

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

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

() Descreveram o cenário do estudo

() Tempo de seguimento

(x) Descreveram desfechos

(x) Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

(x) Descreveram população em detalhes

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

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

(x) Descreveram o cenário do estudo

(x) Tempo de seguimento

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

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

CONFIDENCIAL

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

		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:
		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e
		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim:	() Sim (x) Não	Para Sim:	() Sim (x) Não	Para Sim:	(x) Sim () 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.		() 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.		() 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.		(x) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram	(x) Sim () Não	ECR	() Sim (x) Não	ECR	() Sim (x) Não	ECR	(x) Sim () Não	ECR
		Para Sim:		Para Sim:		Para Sim:		Para Sim:
		(x) Os autores justificaram a		(x) Os autores justificaram a		(x) Os autores justificaram a		(x) Os autores justificaram a

CONFIDENCIAL

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

métodos apropriados para combinação de resultados?	() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.	() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.	() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.	() Não foi conduzida meta-análise	combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.
	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		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		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		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	

CONFIDENCIAL

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

		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 eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.			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 eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.			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 eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.			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 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	(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: (x) 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	() 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	() 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	(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. (x) 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							

CONFIDENCIAL

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

síntese de evidências?		viés em estimativas sumárias de efeito.		viés em estimativas sumárias de efeito.		viés em estimativas sumárias de efeito.		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 provável impacto do Risco de viés aos resultados.	() 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 provável impacto do Risco de viés aos resultados.	() 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 provável impacto do Risco de viés aos resultados.	(x) Sim () 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 provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade de 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	() 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	() 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	(x) Sim () Não	Para Sim: (x) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto

CONFIDENCIAL

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

		dessa nos resultados da revisão.		dessa nos resultados da revisão.		dessa nos resultados da revisão.		dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim (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.	() 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.	(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.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam	(x) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(x) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(x) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	(x) Sim () Não	Para SIM: () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

CONFIDENCIAL

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

para condução
da revisão?

Fonte: Shea, 2017. (83)

ORIGINAL
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

ORIGIN
HEALTH

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. Loos et al.	2018	(84)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
2. Warren et al.	2018	(85)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
3. Sawyer et al.	2019	(86)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
4. Bai et al.	2019	(87)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
5. Díaz Acedo et al.	2020	(88)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
6. Armstrong et al.	2020	(89)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
7. Xue et al.	2020	(90)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
8. Tada et al.	2020	(91)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
9. Yasmeen et al.	2020	(92)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
10. Wasel et al.	2020	(93)	Avalia melhora de condição concomitante (psoríase ungueal).
11. Armstrong et al.	2021	(70)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
12. Xu et al.	2021	(94)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
13. Fahrbach et al.	2021	(95)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.
14. Gottlieb et al.	2022	(96)	Revisão sistemática mais atualizada incluída.

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment – <i>versus</i> uestequinumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
PASI50							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
4	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI90							
5	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI100							
4	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PGA							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
QVRS							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. 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 – versus secuquinumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
PASI50							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
PASI75							
4	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI90							
5	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PASI100							
4	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
PGA							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

QVRS

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

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

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

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. 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> risanquizumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

PASI50							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

PASI75							
3	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

PASI90							
4	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

PASI100							
3	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Certainty assessment – versus risanquizumabe							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
PGA							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
QVRS							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: elaboração própria. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. 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).

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 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 ☐
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:

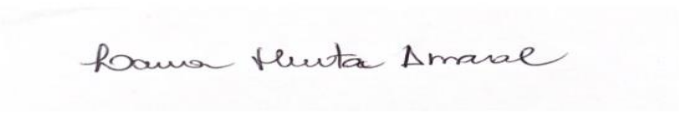
- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse 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	
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,	Sim ☐

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)?	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 ☐
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: 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 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 ☐

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

Gabriel L. Manasco.

Assinatura

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 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 ☐
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

Tayná Sequiera Vitorino

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

CONFIDENCIAL

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

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, 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	Sim ☐

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?	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 ☐
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	Juliana Caram	salário	Outubro 2022 - atual
4	Trabalho na empresa detentora da patente da tecnologia submetida	Eli Lilly	N/A	Outubro 2022 - 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.

07/03/2024

Jucione Coram Zing

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 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 ☐
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.

07/03/2024

Aline Moreira A. Dias

Assinatura

Nome: Joyce Nunes Vieira Pinheiro	
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 ☒
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	Joyce Viera	N/A - salário	Agosto 2023 - atual
4	Trabalho para empresa detentora da patente da tecnologia submetida	Eli Lilly		Agosto 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.

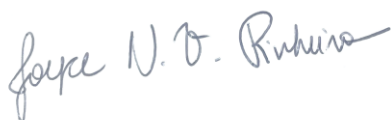
R: Não

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.

07/03/2024



Assinatura

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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