

Citrato de tofacitinibe para o tratamento
de pacientes adultos com artrite psoriaca
ativa moderada a grave intolerantes ou
com falha terapêutica aos medicamentos
modificadores do curso da doença
sintéticos ou biológicos

Nº537
Julho/2020



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Citrato de tofacitinibe para o tratamento
de pacientes adultos com artrite psoriásica
ativa moderada a grave intolerantes ou
com falha terapêutica aos medicamentos
modificadores do curso da doença
sintéticos ou biológicos



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CMATS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (INC)

Márcia Gisele Santos da Costa

Marisa Santos

Monitoramento do Horizonte tecnológico

Thais Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vania Cristina Canuto dos Santos



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ARTRITE PSORÍACA (fonte: PCDT [5])	15
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS REALIZADA PELO DEMANDANTE	22
FIGURA 3 – DADOS BASAIS DA POPULAÇÃO O ESTUDO OPAL BEYOND	25
FIGURA 4 – RESULTADOS DO ESTUDO DE GLADMAN ET AL (7) EXTRAÍDO DO PTC DO DEMANADANTE	26
FIGURA 5 – EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS NO ESTUDO DE GLADMAN ETAL (7)	26
FIGURA 6 – DADOS BASAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	30
FIGURA 7 – RESULTADOS DO ESTUDO DE MEASE ET AL (8) EXTRAÍDO DO PTC DO DEMANADANTE	31
FIGURA 8 – EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS NO ESTUDO DE MEASE ETAL (8)	32
FIGURA 9 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DESFECHOS PELO DEMANADANTE	34
FIGURA 10. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	36
FIGURA 11. AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE – ROB 2	38
FIGURA 12. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO PARA O CENÁRIO 1 DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	44
FIGURA 13. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO PARA O CENÁRIO 2 DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	44
FIGURA 14. ESTIMATIVA DE PARTICIPAÇÃO NO MERCADO PARA O CENÁRIO DE REFERÊNCIA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	45
FIGURA 15. CENÁRIOS DA AIO	46

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA	18
QUADRO 2 – MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL CONTENDO TOFACITINIBE PARA O TRATAMENTO DE ARTRITE PSORÍACA E ALGUNS DE SEUS COMPARADORES	19
QUADRO 3 – ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA	21
QUADRO 4. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO GRUPO AVALIADOR	37
QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	40
QUADRO 6 – COMPARAÇÃO DE CUSTOS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	42
QUADRO 7 – ESTIMATIVAS DE TRATAMENTO ANUAL E PREÇO UNITÁRIO POR TECNOLOGIA	43
QUADRO 8 – COMPARAÇÃO DE CUSTOS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO GRUPO AVALIADOR	43
Quadro 9 – Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos	48



LISTA DE TABELAS

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	21
TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (NOVO PICO).....	36
TABELA 3. BASES DE DADOS E RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA	36
TABELA 4. RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS	40
TABELA 5. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO POR DEMANDA AFERIDA	47
TABELA 6 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO TAF C I T I N I B E ELABORADA PELO GRUPO AVALIADOR	48
TABELA [7] – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] DE ACORDO COM A ORIGEM	52
TABELA [8] - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO	52
TABELA [9] – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] DE ACORDO COM A ORIGEM.	56
TABELA [10] - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO	57



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	5
2.	APRESENTAÇÃO	7
3.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
4.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
5.	CONDIÇÃO CLÍNICA	11
5.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
5.2	Tratamento recomendado.....	13
6.	A TECNOLOGIA.....	16
6.1	Descrição.....	16
6.2	Ficha técnica.....	16
6.3	Preço proposto para incorporação.....	18
7.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	20
7.1	Evidências apresentadas pelo demandante	20
7.2	Avaliação crítica da demanda.....	33
7.3	Evidência Clínica	37
7.4	Avaliação Econômica.....	39
7.5	Análise de Impacto Orçamentário	44
7.6	Avaliação por outras agências de ATS	48
7.7	Monitoramento do horizonte tecnológico	48
7.8	Implementação	50
7.9	Considerações gerais.....	50
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	50
9.	CONSULTA PÚBLICA	51
9.1	Contribuições técnico-científicas	51
9.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	56
9.3	Avaliação global das contribuições	59
10.	RECOMENDAÇÃO FINAL	59
11.	DECISÃO.....	60
12.	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO 1.....	62
	ANEXO 2.....	63
	ANEXO 3.....	64
	ANEXO 4.....	65



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto Federal nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 31 de julho de 2019, pelo Laboratórios Pfizer Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do citrato de tofacitinibe para tratamento de artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não respondem ou são intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos, visando a avaliar sua incorporação para a referida indicação. O citrato de tofacitinibe já está incorporado no SUS para artrite reumatoide. A demanda foi motivada pela aprovação da indicação em bula para artrite psoriásica, pela ANVISA.

3. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.



4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Citrato de tofacitinibe (Xeljanz®)

Indicação: Tratamento de artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não respondem ou são intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos.

Demandante: Laboratórios Pfizer Ltda.

Introdução: A artrite psoriásica (AP), doença articular inflamatória associada a psoríase, pertencente ao grupo das espondiloartrites, reúne manifestações cutâneas e articulares. Tem uma prevalência de aproximadamente 1 a 2 por 1.000 na população em geral. Cerca de 30% dos pacientes com psoríase desenvolvem AP. No exame físico, estão presentes dor oriunda do estresse, sensibilidade das linhas articulares e derrames nas articulações afetadas, geralmente em uma distribuição assimétrica. O tratamento preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriásica e disponível no SUS é a base de anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos e Inibidor de citocinas anti-interleucina (IL)-17.

Pergunta: Tofacitinibe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos?

Evidências científicas: Foram selecionados dois estudos fase III, ensaios clínicos randomizados avaliando eficácia e segurança do tofacitinibe em pacientes tratados previamente com medicamentos modificadores da doença sintéticos e anti-TNF. No estudo com pacientes tratados previamente com anti-TNF, ACR50 em 3 meses foi de 15% para placebo, 30% para tofacitinibe de 5mg (p = 0,003), e 28% para tofacitinibe de 10 mg (p = 0,007). Já no estudo de pacientes tratados previamente com MMCD sintéticos em 3 meses as taxas de resposta foram 10% para placebo, 30 % para tofacitinibe 5mg e 42% para tofacitinibe 10 mg (p < 0,001 para as duas comparações).

Avaliação econômica: Foi apresentada uma análise de custo-minimização, uma vez que os estudos de comparação indireta do tofacitinibe com seus comparadores demonstraram efetividade semelhante. O custo anual do tratamento por paciente, considerando-se apenas o preço do tofacitinibe proposto pelo demandante, foi de **R\$ 11.074,10**. Em relação aos seus



comparadores, se incorporado, pode gerar uma redução de custos que variou de **-R\$ 1.336,74** (em relação ao Adalimumabe) a **-R\$ 14.940,94** (em relação ao Infliximabe).

Avaliação de impacto orçamentário: Em todos os cenários propostos o uso do tofacitinibe gerou economia de recursos. O impacto orçamentário do tofacitinibe ao custo proposto pelo demandante em 1 ano foi de -R\$ 41,4 milhões, variando nos cenários entre -R\$ 9,1 milhões a -R\$ 64,1 milhões e em 5 anos foi de -R\$ 240,6 milhões variando nos cenários entre -R\$ 52,8 milhões a -R\$ 372,1 milhões. A estimativa da população pelo método demanda aferida contemplou toda população com AP, e não apenas a população com AP moderada a grave, fazendo com que estes valores estejam superestimados.

Experiência internacional: A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, teve a proposta de avaliação cancelada em 9 de outubro de 2019. O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomendou seu uso como opção de tratamento em condições específicas.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas no horizonte seis potenciais tecnologias para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos

Considerações: O citrato de tofacitinibe é uma tecnologia já incorporada no SUS para outras indicações. As poucas evidências científicas disponíveis, possivelmente em virtude do recente registro desta nova indicação junto as agências reguladoras, e que atenderam a pergunta estruturada aqui proposta, demonstraram que o medicamento possui eficácia semelhante aos MMCD biológicos a um custo inferior. Sua administração por via oral favorece a adesão ao tratamento na maioria dos casos, além de reduzir custos anuais de tratamento. Deve ser usado em associação aos MMCD sintéticos. A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tofacitinibe para tratamento de artrite psoriásica é baseada em apenas 2 ensaios clínicos randomizados, estudos fase III, com risco de viés incerto e grau de recomendação fraco a favor da tecnologia.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário presentes na 85ª reunião ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de fevereiro de 2020, indicaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS de tofacitinibe para tratamento de artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não respondem ou são intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos. Considerou-se que as



evidências apresentadas demonstram que o tofacitinibe possui eficácia semelhante aos medicamentos já disponíveis no SUS, além de ser um medicamento oral, o que poderia favorecer a adesão ao tratamento. Além disso, a sua incorporação geraria economia de recursos em cenários que contemplam os demais medicamentos biológicos atualmente incorporados ao SUS para a mesma condição clínica. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Houve 103 contribuições, 18 técnico-científicas e 85 de experiência ou opinião, sobre a recomendação preliminar da Conitec. Apenas 2 contribuições foram contrárias, porém sem nenhuma argumentação. Não foram adicionadas referências que alterassem as análises da evidência.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 88ª reunião ordinária, no dia 07 de julho de 2020, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 529/2020.

Decisão: incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 28, publicada no Diário Oficial da União nº 160, seção 1, página 117, em 20 de agosto de 2020.



5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta 2 a 4% da população. Cerca de 30% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriásica (AP), doença articular inflamatória associada a psoríase, pertencente ao grupo das espondiloartrites, que reúne manifestações cutâneas e articulares (1,2).

A AP afeta igualmente homens e mulheres, com uma incidência de aproximadamente 6 por 100.000 por ano e uma prevalência de aproximadamente 1 a 2 por 1.000 na população em geral (3).

Pacientes com AP apresentam dor e rigidez nas articulações afetadas. A fadiga ocorre em 22% dos pacientes, e foi identificada como um sintoma associado ao desenvolvimento de AP em pacientes com psoríase. A rigidez matinal com duração superior a 30 minutos ocorre em metade dos pacientes. A rigidez é acentuada com imobilidade prolongada e é aliviada pela atividade física. Aproximadamente 70% dos pacientes que apresentam artrite tem uma história de psoríase associada. No exame físico, estão presentes dor oriunda do estresse, sensibilidade das linhas articulares e derrames nas articulações afetadas, geralmente em uma distribuição assimétrica. As articulações interfalângicas distais e a coluna vertebral são afetadas em 40 a 50 por cento dos casos (3).

Pacientes com AP podem ser menos sensíveis ao exame físico do que pacientes com outras artrites inflamatórias, como a artrite reumatóide. Como resultado, eles podem apresentar deformidade articular sem um grau significativo de dor (3).

A artrite pode ser periférica, axial ou ambas. Pode apresentar-se como uma poliartrite simétrica, uma oligoartrite assimétrica, artrite das articulações interfalângicas distais, como uma artrite destrutiva denominada artrite mutilante ou como espondiloartrite. Os padrões geralmente se sobrepõem. Podem ocorrer entesite, dactilite (dígito de salsicha) e tenossinovite. Todos estes fatores afetam as atividades diárias e por conseguinte a qualidade de vida dos pacientes (3).

As causas precisas da AP e da psoríase não foram identificadas. Os fatores genéticos, imunológicos e ambientais contribuem para o surgimento da doença (4):



- fatores genéticos: maior prevalência entre certas famílias e em gêmeos monozigóticos; associação da doença com certos antígenos de histocompatibilidade, que podem afetar o prognóstico; ligações em vários cromossomos identificados com varredura em todo o genoma; e estudos de genes candidatos individuais.
- mecanismos imunológicos: é sugerido pela resposta inflamatória nas lesões psoriásicas da pele e pelas lesões sinoviais, que às vezes são indistinguíveis da artrite reumatóide.
- fatores ambientais: contribuem na patogênese da psoríase e da AP, incluindo infecções (bacterianas e virais) e trauma.

A artrite surge após o aparecimento de lesões na pele na maioria dos pacientes com AP. No entanto, a artrite precede a doença de pele em aproximadamente 13 a 17% dos pacientes, e as lesões de pele estão presentes, mas não foram diagnosticadas em mais de 15% dos pacientes(3).

Lesões nas unhas ocorrem em 80 a 90% dos pacientes com AP. A gravidade do envolvimento psoriático das unhas se correlaciona intimamente com a extensão e a gravidade da doença cutânea e articular e é mais comum naqueles com artrite das articulações interfalângicas distais, embora a extensão da doença cutânea geralmente não se correlacione com o grau da doença articular(3).

Os achados laboratoriais na AP são inespecíficos, consistentes com a resposta da fase aguda e o grau e cronicidade da inflamação; os reagentes de fase aguda são elevados em apenas cerca de 40% dos pacientes; não há achados laboratoriais característicos da AP que a distinguem de outras formas de artrite inflamatória. Alterações radiográficas podem se desenvolver no curso da AP que exibem um padrão geralmente não observado em outras formas de artrite inflamatória, incluindo a coexistência de alterações erosivas e nova formação óssea(3).

Outras formas de artrite podem ocorrer em pacientes com psoríase, como artrite reumatóide, osteoartrite, gota, artrite reativa e artrite da doença inflamatória intestinal, e devem ser excluídas como causa da síndrome do paciente. Geralmente, isso pode ser feito com base no padrão de envolvimento articular, testes de laboratório, imagens e análise de líquido sinovial. Certos aspectos clínicos podem sugerir AP na ausência de psoríase (artrite psoriásica seno-psoríase), como comprometimento articular distal, distribuição assimétrica, lesões nas unhas, dactilite e histórico familiar. Um dos indicadores da doença é a soronegatividade do fator



reumatóide. O diagnóstico é feito pela *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR), devido a sua maior acurácia (sensibilidade variando de 98,2% a 99,7% e especificidade de 99,1%) e facilidade de aplicação. (3,5).

Após o diagnóstico, a avaliação inicial da doença é realizada a partir do componente predominante com as seguintes ferramentas: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), para a avaliação da artrite axial; *Leeds Enthesitis Index* (LEI), para a avaliação de entesites; *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) para a avaliação da pele (5).

A AP está associada a uma série de comorbidades, incluindo um risco aumentado de eventos cardiovasculares de síndrome metabólica, hipertensão, diabetes, aterosclerose, malignidade, distúrbios hepáticos e pulmonares e doenças psiquiátricas, principalmente ansiedade e depressão (3,5)

5.2 Tratamento recomendado

As seguintes classes terapêuticas compõem o tratamento medicamentoso com intuito de promover a remissão ou controle da atividade da doença, melhoria na qualidade de vida e evitar perda da capacidade funcional (5):

Antiinflamatórios não esteroidais (AINES) – ibuprofeno e naproxeno. Trata-se da primeira linha de tratamento para promoção do alívio de sinais e sintomas musculoesqueléticos para AP com manifestações articulares. Indicado para pacientes com riscos cardiovasculares e gastrointestinais por oferecer mais segurança.

Glicocorticóides – prednisona e metilprednisolona. Injeções intra-articulares são utilizadas como terapia adjuvante e, como opção de tratamento, glicocorticóide sistêmico em baixa dose.

Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) – sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina. O metotrexato é a primeira escolha para AP periférica com persistência dos sintomas musculoesqueléticos. Os demais medicamentos são opções para casos de intolerância. Nos casos de falha terapêutica após 3 a 6 meses de tratamento com metotrexato as opções são: metotrexato injetável ou outro MMCD-s. Os MMCD-S também são a primeira escolha para os casos de AP periférica com moderada a alta



atividade da doença ou com fatores de pior prognóstico. Nos casos de AP axial os MMCD-s estão contraindicados.

Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b) – adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Medicamentos utilizados em monoterapia. No caso de falha, podem ser associados ou não ao metotrexato. Após três meses de tratamento se ocorreu falha terapêutica, faz-se a substituição por outro MMCD-b. Estes são os medicamentos de primeira escolha nos casos de AP periférica grave e pior prognóstico, ou AP axial.

Inibidor de citocinas anti-interleucina (IL)-17 – secuquinumabe. Tratamento de adultos com AP com resposta inadequada a MMCD-s ou MMCD-b, ou intolerantes aos MMCD-b.

O fluxograma de tratamento da AP é apresentado na figura 1 (5).

A tecnologia em questão é apresentada como uma opção terapêutica para casos de falha ou intolerância aos MMCD sintéticos ou biológicos.

Para se **avaliar a atividade da doença e a resposta terapêutica** podem ser utilizados os seguintes instrumentos: o *Disease Activity Score (DAS)*, a *EULAR* e o *American College of Rheumatology (ACR) Response Criteria* (na sua maioria adaptações de instrumentos utilizados para a artrite reumatoide que consideram apenas o acometimento articular), e o ***Minimal Disease Activity (MDA)***, que é um instrumento específico para a AP (considera o acometimento articular, o acometimento cutâneo, entesite, dactilite, dor, avaliação global do paciente, capacidade funcional, e qualidade de vida). Este Último é o recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Psoríaca (5).

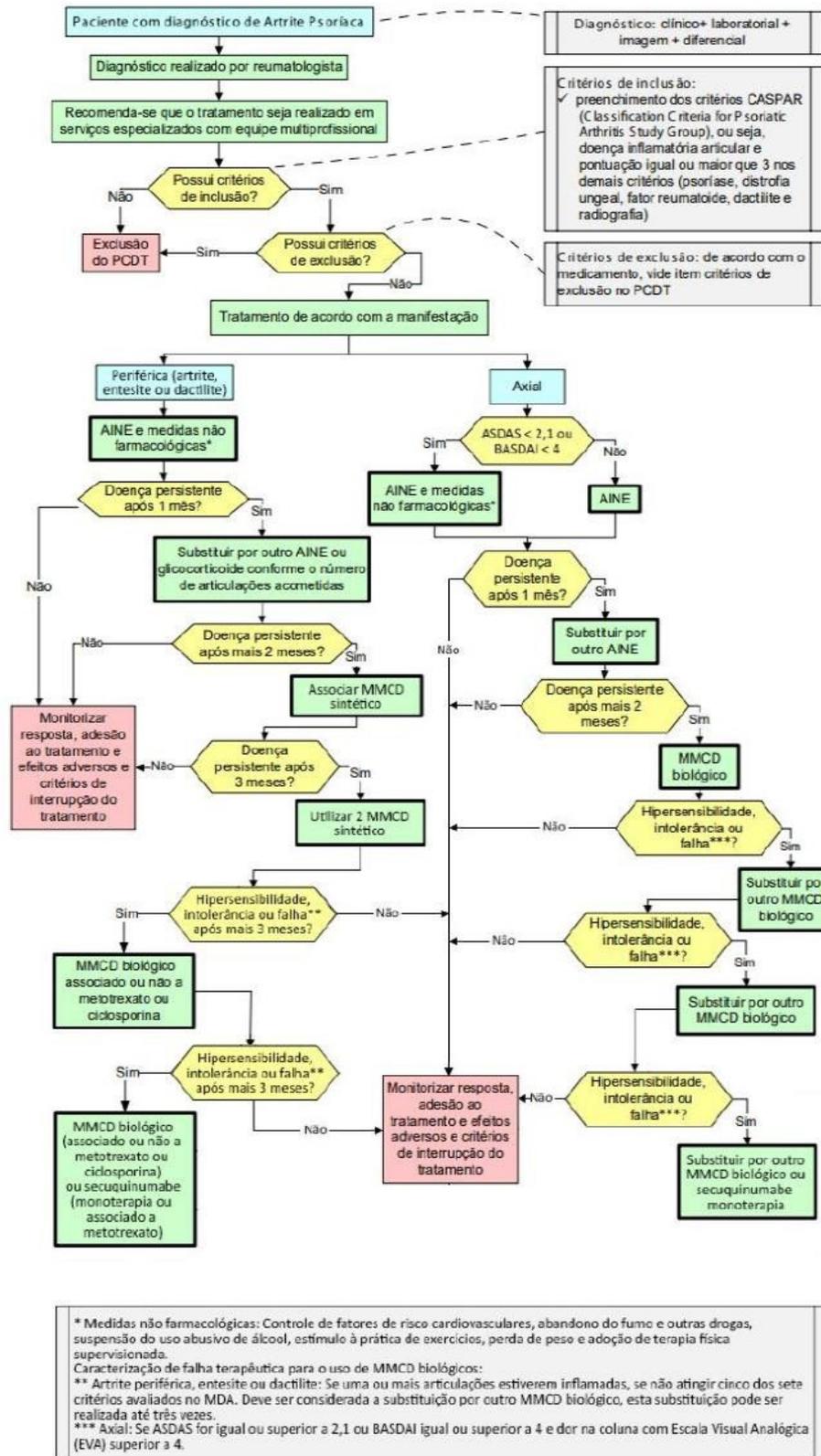


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ARTRITE PSORÍACA (fonte: PCDT [5])



6. A TECNOLOGIA

6.1 Descrição

O tofacitinibe é um medicamento anti-reumático, modificador de doença e um potente inibidor seletivo da família das JAK quinases com um alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano. As JAK quinases pertencem a família de tirosina-quinases intracelulares que participam da cascata de sinalização de citocinas por associação com receptores de citocinas específicos. O tofacitinibe é administrado por via oral, com ou sem alimentos (6).

Mecanismo de ação: tofacitinibe inibe JAK1, JAK2, JAK3, e em um grau menor TyK2, que são enzimas que fazem parte do mecanismo de sinalização utilizados por receptores de várias citocinas e fatores de crescimento. Em contextos celulares nos quais as quinases JAK sinalizam em pares, o tofacitinibe inibe, preferencialmente, sinalizando por receptores heterodiméricos associados a JAK3 e/ou JAK1 com seletividade funcional em relação a receptores que sinalizam por meio de pares de JAK2. A inibição de JAK1 e JAK3 por tofacitinibe bloqueia a sinalização por meio dos receptores que contêm cadeia gama comum para diversas citocinas, incluindo a IL-2, -4,-7,-9, -15, e -21. Essas citocinas são essenciais para a ativação, proliferação e função de linfócitos e a inibição de sua sinalização pode, dessa forma, resultar na modulação de múltiplos aspectos da resposta imunológica. Além disso, a inibição de JAK1 resultará na atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias adicionais, tais como IL-6 e interferons Tipo I (6).

6.2 Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio Ativo: citrato de tofacitinibe

Nome comercial: Xeljanz

Apresentação: 5 mg, comprimido revestido, embalagem com 60 unidades.

Detentor do registro: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Obs.: o registro da Pfizer foi cancelado. A Wyeth pertence a Pfizer.

Fabricante: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Betriebsstätte Freiburg – Alemanha.

Indicação aprovada na Anvisa:



- **Artrite reumatoide** - citrato de tofacitinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

- **Artrite psoriásica** - citrato de tofacitinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato ou a outros medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

- **Colite ulcerativa** - citrato de tofacitinibe é indicado para a indução e manutenção do tratamento em pacientes adultos com colite ulcerativa moderadamente ou gravemente ativa com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de AP ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.

Posologia e Forma de Administração: a dose recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia em combinação com metotrexato ou outros MMCD sintéticos.

Patente: a patente do medicamento tofacitinibe foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 26/7/2016 e estará vigente até o dia 26/7/2026 (PI0016363-9).

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao citrato de tofacitinibe ou a qualquer componente da formulação do produto. A segurança e eficácia em crianças desde neonatos até <18 anos de idade não foram estabelecidas. Na bula canadense ainda constam como contra-indicações: Insuficiência hepática grave; gravidez; amamentação.

Precauções: É recomendado que vacinas vivas não sejam administradas concomitantemente. Recomenda-se que todos os pacientes tenham todas as imunizações atualizadas de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes de iniciar a terapia.

Eventos adversos: Incidência acima de 10%: infecções (20 a 22%) e nasofaringite (3 a 14%). Incidência de 1 a 10%: hipertensão (2%); dor de cabeça (3 a 9%); erupção cutânea



(6%); acne vulgar (> ou = 2%); aumento do colesterol sérico (5 a 9%); diarreia (3 a 5%); gastroenterite (4%); náusea (4%); infecção do trato urinário (2%); anemia (4%); infecção por Herpes zoster (5%; incluindo cutânea disseminada, meningoencefalite, oftalmológica); aumento da creatina fosfoquinase (3% a 7%); aumento da creatinina sérica (<2%); infecção do trato respiratório superior (4% a 7%); e febre (> ou = 2%).

Alertas: O FDA emitiu um alerta de segurança em fevereiro de 2019 sobre um risco aumentado de embolia pulmonar e morte quando uma dose de 10 mg duas vezes ao dia de tofacitinibe foi usada em pacientes com artrite reumatóide (AR). O FDA não aprovou a dose de 10 mg duas vezes ao dia para AR; esta dose é aprovada apenas para pacientes com colite ulcerosa. Os profissionais de saúde devem seguir as recomendações das informações de prescrição do tofacitinibe para a condição específica que estão tratando. Monitore os pacientes quanto aos sinais e sintomas de embolia pulmonar e aconselhe-os a procurar atendimento médico imediatamente se sentirem esses sintomas. (6).

6.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço unitário proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica ⁱ (PMVG/PF)**	Preço praticado em compras públicas***
Comprimido de 5 mg	R\$ 15,17	R\$ 93,56	R\$ 21,35

*Preço apresentado pelo demandante = R\$ 910,00 caixa com 60 comprimidos.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇO FÁBRICA 18%, Secretaria Executiva CMED,09/01/2020.

*** Preço unitário praticado nas compras efetuadas pelo Departamento de Logística em Saúde do DF, registradas em 2019.

No quadro 2 encontram-se informações disponíveis sobre a tecnologia e seus comparadores.



QUADRO 2 – MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL CONTENDO TOFACITINIBE PARA O TRATAMENTO DE ARTRITE PSORÍACA E ALGUNS DE SEUS COMPARADORES

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço Unitário (R\$)		
					PF 0%	SIASG	BPS
CITRATO DE TOFACITINIBE	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	XELJANZ	5 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60	Novo (Referência)	4.479,83*	21,35**	55,74***
ADALIMUMABE	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.	HUMIRA	50 MG/ML SOL INJ CT BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + ENV LEN ALCOOL	Referência	6.573,62*	2.624,19	2.518,08***
ADALIMUMABE	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	AMGEVITA	50 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + AGU	Similar	****	****	****
ETANERCEPTE	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	ENBREL	50 MG SOL INJ CT 2 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS	Referência	2.987,73*	1.502,73	1.431,86***
INFLIXIMABE	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	REMICADE	10 MG/ML PO LIOF CT FA VD TRANS X 10 ML	Referência	2.626,19*	****	1.738,34***
INFLIXIMABE	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	BIO-MANGUINHOS INFLIXIMABE	10 MG/ML PO LIOF CT FA VD INC X 10 ML	Similar	2.626,19*	****	****
GOLIMUMABE	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	SIMPONI	50 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC X 0,5 ML Acoplada a caneta aplicadora	Referência	2.531,99	2.717,24''	2.531,98
SECUQUINUMABE	NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.	COSENTYX	150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRNS X 1 ML	Referência	2.396,71	3.179,42''	2.567,14***

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

@ Informado no máximo dois registros de cada comparador, visto que alguns tem em torno de quatro a cinco apresentações; * CAP não incide no tofacitinibe – utilizado PF 0%** Valor de aquisição pelo Departamento de Logística em Saúde do DF em novembro de 2019; *** Média ponderada, ****Não localizada aquisição para a marca; ''SIASG – preço última compra vigente.

COM: comprimido; REV: revestido; FR: frasco; PLAS: plástico; OPC: opaco; INC: incolor; SOL: solução; INJ: injetável; BL: blister; SER: seringa; PRE: preenchida; TRANS: transparente; VD: vidro; AGU: agulha ; FA: frasco-mola; BPS: Banco de Preços em Saúde; MG: miligramas; CT: conjunto; PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.



7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratórios Pfizer Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do citrato de tofacitinibe para tratamento de pacientes que vivem com artrite psoriásica, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

7.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.
Intervenção (tecnologia)	Citrato de tofacitinibe associado a MMCD sintéticos convencionais
Comparação	Adalimumabe; etanercepte; infliximabe; golimumabe, secuquinumabe, ou placebo, associados a MMCD sintéticos convencionais
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos.

MMCD = medicamentos modificadores do curso da doença.

Pergunta: Tofacitinibe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, The Cochrane Library, MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 1), além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas, o demandante selecionou duas referências (Quadro 3), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes com AP ativa moderada a grave em uso de tofacitinibe, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou



biológicos ofertados pelo SUS; e comparação indireta ou indireta com os MMCD biológicos ofertados pelo SUS ou placebo, para desfechos de eficácia e segurança.

QUADRO 3 – ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA

Autor	Publicação	Ano	Referência
Gladman et al.	New England Journal of Medicine	2017	7
Mease et al.	New England Journal of Medicine	2017	8

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

A seleção dos estudos realizada pelo demandante está descrita na figura 2.

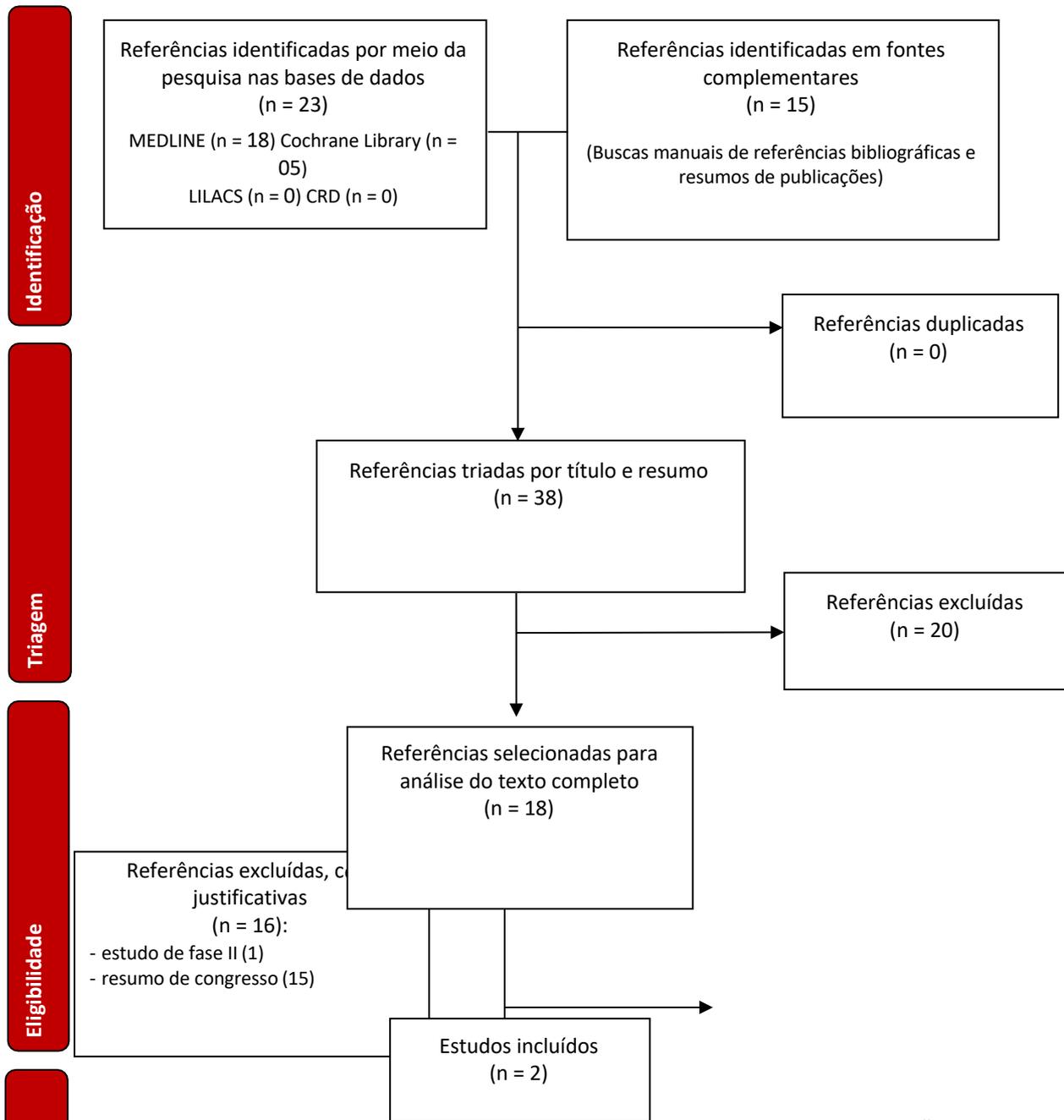


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS REALIZADA PELO DEMANDANTE

A seleção dos artigos foi realizada pois dois revisores e as divergências avaliadas por um julgador de desempate (terceiro revisor). A avaliação crítica foi realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da



Saúde, por meio do Formulário de Avaliação de Qualidade de Estudos Clínicos Randomizados.

Ambos os estudos não atenderam a duas questões:

1. Os grupos de tratamento e controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo? Não.

2. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa? Sem informações que permitam a avaliação.

Resumo do Estudos incluídos:

***Gladman et al.* (estudo OPAL Beyond)**

Os autores realizaram um ensaio clínico randomizado (estudo de fase 3), duplo-cego, para avaliar a eficácia do tofacitinibe controlado por placebo, em pacientes com idade acima de 18 anos (ou maior ou igual a 20 anos em Taiwan), diagnóstico há pelo menos 6 meses antes de iniciar o estudo e com AP ativa e com psoríase em placas ativas no rastreamento e na linha de base, tratados previamente com anti-TNF com resposta inadequada a terapêutica oferecida. Os pacientes foram randomizados em 5 grupos: tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia por seis meses, tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia por seis meses, placebo durante três meses e após tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia por mais três meses e placebo durante três meses e após tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia por mais três meses. Durante o estudo todos receberam MMCD sintéticos.

Desfechos primários em três meses: resposta do *American College of Rheumatology 20* (ACR20 - $\geq 20\%$ de melhoria em relação à linha de base no número de articulações sensíveis e inchadas e pelo menos três dos cinco outros domínios importantes) e mudança da linha de base no escore do *Health Assessment Questionnaire*– Pontuação no Índice de Incapacidade (HAQ-DI - as pontuações variam de 0 a 3, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade).

Desfechos secundários: **ACR50**, ACR70, melhora de 75% ou mais em relação à linha de base no índice de área e gravidade da psoríase (PASI75; escores PASI variam de 0 a 72, com pontuações mais altas indicando doença mais grave), melhora a partir da linha de base no *Dactylitis Severity Score* (DSS), no *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) Em pacientes com entesite ou dactilite na linha de base, as melhorias foram avaliadas de acordo com a mudança da linha de base na *Leeds Enthesitis Index score* (LEI). O escore de atividade da doença (*Disease Activity Score*) em 28 articulações com base nos níveis de proteína C reativa (DAS28-PCR)



também foi avaliado. Foram avaliados ainda os desfechos relatados pelos pacientes variando a partir da linha de base: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F)*, e *European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D) Health State Profile*.

A figura 3 apresenta os dados de base da população do estudo e a figura 4, retirada do parecer do demandante, os resultados encontrados por desfecho.



Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics of Patients.*

Baseline Variable	Placebo (N= 131)†	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)
Patient demographics			
Age — yr	49.0±12.6	49.5±12.3	51.3±10.9
Female sex — no. (%)	80 (61)	64 (49)	74 (56)
White race — no. (%)‡	118 (90)	121 (92)	124 (94)
Disease characteristics			
Duration of psoriatic arthritis — yr	9.4±8.1	9.6±7.6	9.1±6.8
HAQ-DI score§	1.3±0.8	1.3±0.7	1.4±0.6
Leeds Enthesitis Index¶			
Score >0 — no. (%)	93 (71)	83 (63)	99 (75)
Mean score	2.8±1.6	3.0±1.6	3.4±1.8
Dactylitis Severity Score 			
Score >0 — no. (%)	63 (48)	66 (50)	65 (49)
Mean score	6.8±5.7	7.8±9.9	9.5±8.2
Swollen-joint count (of 66 joints assessed) — no.	10.5±9.0	12.1±10.6	12.8±11.2
Tender- or painful-joint count (of 68 joints assessed) — no.	19.8±14.9	20.5±13.0	25.5±17.5
Elevated high-sensitivity CRP — no. (%)**	80 (61)	85 (65)	82 (62)
Affected body-surface area ≥3% — no. (%)	86 (66)	80 (61)	81 (61)
Median PASI score (range)††	7.1 (1.6–66.0)	7.6 (0.6–32.2)	8.8 (0.8–41.6)
Day 1 oral glucocorticoid use — no. (%)	31 (24)	37 (28)	25 (19)
Concomitant use of conventional synthetic DMARD up to 3 mo — no. (%)			
Methotrexate	101 (77)	98 (75)	91 (69)
Leflunomide	9 (7)	12 (9)	14 (11)
Sulfasalazine	20 (15)	21 (16)	24 (18)
Other‡‡	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Methotrexate dose on day 1 — mg per wk§§	14.1±4.3	14.7±4.4	14.1±4.6
No. of previous TNF inhibitors	1.5±0.8	1.7±1.0	1.6±0.9
Previous use of other biologic agents in addition to TNF inhibitors — no. (%)	11 (8)	11 (8)	14 (11)
SF-36 physical functioning score¶¶	34.0±11.0	33.5±10.4	32.1±9.9
FACIT-F total score	27.5±11.6	26.1±12.2	26.1±10.3

* Plus–minus values are means ±SD. Analyses were performed in the safety analysis set, which included all patients who received at least one dose of tofacitinib or placebo (equivalent to the full analysis set in this trial). Unadjusted P values were determined with the use of the chi-square test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variables. A significant difference among trial groups was observed with respect to the mean number of tender or painful joints (unadjusted P=0.03); all other between-group differences were not significant. DMARD denotes disease-modifying antirheumatic drug, and TNF tumor necrosis factor.

† The data in the pooled placebo group were combined from the two groups of patients who received placebo during the first 3 months.

‡ Race was reported by the patient.

§ Scores on the Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) range from 0 to 3, with higher scores indicating greater disability.

¶ Scores on the Leeds Enthesitis Index range from 0 to 6, with higher scores indicating more affected sites. A score greater than 0 indicates the presence of enthesitis. The mean score was determined among the patients who had a score higher than 0.

|| The Dactylitis Severity Score is on a scale from 0 to 60, with higher scores indicating greater severity. A score greater than 0 indicates the presence of dactylitis. The mean score was determined among the patients who had a score higher than 0.

** An elevated level of high-sensitivity C-reactive protein (CRP) was defined as a level of more than 2.87 mg per liter.

†† Scores on the psoriasis area-and-severity index (PASI) range 0 to 72, with higher scores indicating more severe disease. The median score was determined among patients in whom psoriasis affected at least 3% of the body-surface area at baseline and who had a PASI score higher than 0.

‡‡ Other DMARDs included hydroxychloroquine and chloroquine.

§§ The maximum permitted dose of methotrexate was 20 mg per week.

¶¶ Norm-based scores were used for the physical functioning scores on the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) version 2; higher scores indicate better health-related quality of life.

||| Scores on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) range from 0 to 52, with higher scores indicating less fatigue.

FIGURA 3 – DADOS BASAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO OPAL BEYOND



Table 2. Efficacy End Points and Patient-Reported Outcomes at 3 Months and 6 Months.*

Variable	At 3 Mo			At 6 Mo			
	Placebo (N=131)	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)	Placebo to Tofacitinib, 5 mg (N=66)	Placebo to Tofacitinib, 10 mg (N=65)	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)
Primary efficacy end points							
ACR20 response — no. (%)	31 (24)	65 (50) †‡	62 (47) †‡	33 (50)	35 (54)	78 (60)	65 (49)
Change in HAQ-DI score from baseline	-0.14±0.05 [117]	-0.39±0.05 [124] †‡	-0.35±0.05 [120] †‡	-0.48±0.07 [56]	-0.42±0.07 [56]	-0.44±0.05 [122]	-0.34±0.05 [112]
Key secondary efficacy end points							
PASI75 response — no./total no. (%)§	12/86 (14)	17/80 (21)	35/81 (43) †‡	11/42 (26)	14/44 (32)	27/80 (34)	37/81 (46)
Change from baseline in Leeds Enthesitis Index score¶	-0.5±0.2 [82]	-1.3±0.2 [79]	-1.3±0.2 [86]	-1.4±0.3 [38]	-1.3±0.3 [41]	-1.5±0.2 [77]	-1.6±0.2 [84]
Change from baseline in Dactylitis Severity Score¶	-1.9±0.8 [55]	-5.2±0.7 [64]	-5.4±0.8 [58]	-5.4±1.3 [25]	-5.2±1.3 [26]	-6.0±0.8 [61]	-6.0±0.9 [55]
Change from baseline in SF-36 physical functioning score	1.7±0.7 [117]	5.0±0.7 [124]	4.1±0.7 [120]	5.9±1.2 [56]	5.6±1.1 [56]	5.4±0.8 [121]	3.9±0.8 [112]
Change from baseline in total score on the FACIT-F	3.0±0.8 [117]	7.0±0.8 [124]	5.8±0.8 [120]	7.6±1.3 [56]	8.5±1.3 [56]	7.1±0.9 [122]	6.2±0.9 [113]
Other secondary efficacy end points							
ACR50 response — no. (%)	19 (15)	39 (30) †**	37 (28) †**	21 (32)	23 (35)	50 (38)	39 (30)
ACR70 response — no. (%)	13 (10)	22 (17)	19 (14)	10 (15)	12 (18)	28 (21)	19 (14)

* Plus-minus values are least-squares means ±SE. The values in brackets are the number of patients with available data. Analyses were performed in the full analysis set of 394 patients who underwent randomization and received at least one dose of tofacitinib or placebo. The primary efficacy end points and the key secondary efficacy end points were subject to hierarchical testing to control for global type I error. A 20% response according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR20 response) was defined as a 20% or greater reduction from baseline in the numbers of tender or painful joints (of 68 joints assessed) and swollen joints (of 66 joints assessed) and a 20% improvement in at least three of the following measures: the patient's global assessment of arthritis (as measured on a visual-analogue scale), the physician's global assessment of arthritis (as measured on a visual-analogue scale), the patient's assessment of arthritis pain (as measured on a visual-analogue scale), disability (as measured by the HAQ-DI), or C-reactive protein level. Missing data on ACR20 response were imputed as nonresponse to treatment (the numbers of patients with missing data on ACR20 response at 3 months were 15 in the pooled placebo group, 7 in the 5-mg tofacitinib group, and 12 in the 10-mg tofacitinib group). No imputation was applied for missing data on HAQ-DI score; in the repeated-measures analysis of change in HAQ-DI score from baseline through month 3, data were missing for 2 patients in the 5-mg tofacitinib group. The secondary efficacy end points regarding the assessments of improvements of 50% and 70% according to the ACR criteria (ACR50 and ACR70 responses, respectively) were subject to hierarchical testing to control for type I error within the family of ACR responses. Patients with missing values for ACR50 and ACR70 responses and for 75% improvement in the PASI score (PASI75) were considered to have had no response to treatment. Least-squares means were calculated on the basis of a mixed model for repeated measures without imputation for missing values.

† The result was significant at an unadjusted P value of less than 0.001 for the comparison with placebo at 3 months.

‡ The result was significant at a P value of 0.05 or less according to the prespecified step-down testing procedure for global type I error control. Hierarchical testing failed with respect to PASI75 response in the 5-mg tofacitinib group.

§ Results were assessed among patients who had an affected body-surface area of 3% or more at baseline and who had a baseline PASI score higher than 0.

¶ Results were assessed among patients who had a baseline score higher than 0.

|| The result was significant at an unadjusted P value of less than 0.01 for the comparison with placebo at 3 months.

** The result was significant at a P value of 0.05 or less according to the prespecified step-down testing procedure for type I error control within the family of ACR responses. Hierarchical testing failed with respect to ACR70 response in the 10-mg tofacitinib group.

FIGURA 4 – RESULTADOS DO ESTUDO DE GLADMAN ET AL (7)



Na figura 5 estão descritos os principais eventos adversos.

Table 3. Summary of Safety Events.*

Event	Up to 3 Mo			Up to 6 Mo			
	Placebo (N=131)	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)	Placebo to Tofacitinib, 5 mg (N=66)	Placebo to Tofacitinib, 10 mg (N=65)	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)
Adverse event — no. (%)	58 (44)	72 (55)	70 (53)	40 (61)	38 (58)	93 (71)	96 (73)
Serious adverse event — no. (%)	3 (2)	1 (1)	3 (2)	2 (3)	1 (2)	5 (4)	8 (6)
Discontinuation due to adverse event — no. (%)	5 (4)	2 (2)	10 (8)	2 (3)	3 (5)	5 (4)	11 (8)
Adverse event of special interest — no. (%) [day of onset]							
Serious infection	0	0	2 (2) [days 10 and 69]†	0	0	2 (2) [days 166 and 135]‡	2 (2) [days 10 and 69]†
Herpes zoster infection§	0	1 (1) [day 77]	1 (1) [day 8]	0	0	1 (1) [day 77]	2 (2) [days 8 and 156]
Adjudicated opportunistic infection	0	1 (1) [day 77]	0	0	0	1 (1) [day 77]	0
Adjudicated major adverse cardiovascular event¶	0	0	0	0	0	1 (1) [day 245]	1 (1) [day 94]**

* Analyses were performed with data from the safety analysis set, which included all patients who received at least one dose of tofacitinib or placebo. Adverse events from any cause were included in the analyses.

† One patient had bilateral pyelonephritis and one had parotitis.

‡ One patient had pneumonia and one had oral candidiasis.

§ The cases of herpes zoster infection were not judged to be serious adverse events.

¶ A major adverse cardiovascular event included any myocardial infarction, cerebrovascular event (nonfatal stroke), or cardiovascular death.

|| One patient had a myocardial infarction.

** One patient had an ischemic stroke.

FIGURA 5 – EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS NO ESTUDO DE GLADMAN ET AL (7)



Neste estudo, envolvendo pacientes com artrite psoriásica ativa que tiveram uma resposta inadequada aos inibidores do TNF, o tofacitinibe foi mais eficaz que o placebo ao longo de três meses na redução da atividade da doença. Eventos adversos foram mais frequentes com tofacitinibe do que com placebo.

Mease et al.(estudo OPAL Broaden) (8)

Trata-se de um ensaio clínico randomizado (estudo de fase 3), duplo-cego, para avaliar a eficácia do tofacitinibe comparado a placebo e a um controle ativo, em pacientes com idade acima de 18 anos, diagnóstico há pelo menos 6 meses antes de iniciar o estudo e com AP ativa, tratados previamente com um MMCD sintético com resposta inadequada a terapêutica oferecida. Os pacientes foram randomizados em 5 grupos: tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia, tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia, adalimumabe 40 mg via subcutânea a cada duas semanas, placebo durante três meses e após tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia e placebo durante três meses e após tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia. Durante o estudo todos receberam MMCD sintéticos (metotrexato, sulfassalazina e leflunomida). Período de acompanhamento foi de 12 meses.

Desfechos primários em três meses: resposta do *American College of Rheumatology 20* (ACR20 - $\geq 20\%$ de melhoria em relação à linha de base no número de articulações sensíveis e inchadas e pelo menos três dos cinco outros domínios importantes) e mudança da linha de base no escore do *Health Assessment Questionnaire*– Pontuação no Índice de Incapacidade (HAQ-DI - as pontuações variam de 0 a 3, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade). O estudo considerou que uma redução de 0,35 na escala HAQ-DI a partir dos dados de base, foi clinicamente relevante.

Desfechos secundários: **ACR50**, ACR70, melhora de 75% ou mais em relação à linha de base no índice de área e gravidade da psoríase (PASI75; escores PASI variam de 0 a 72, com pontuações mais altas indicando doença mais grave) entre os pacientes que tiveram pelo menos 3% de sua área de superfície corporal afetada na linha de base, e pacientes que atenderam aos Critérios de Resposta à Artrite Psoriásica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Em pacientes com entesite ou dactilite na linha de base, as melhorias foram avaliadas de acordo com a mudança da linha de base na *Leeds Enthesitis Index score* (as pontuações variam de 0 a 6, com pontuações mais altas indicando locais mais afetados); pontuação no índice de entesite pelo *Spondyloarthritis*



Research Consortium of Canada (as pontuações variam de 0 a 16, com pontuações mais altas indicando locais mais afetados); e o *Dactylitis Severity Score* (escores variam de 0 a 60, com escores mais altos indicando maior gravidade). A proporção de pacientes com atividade mínima da doença e o escore de atividade da doença (*Disease Activity Score*) em 28 articulações com base nos níveis de proteína C reativa (DAS28-PCR) também foram avaliados. A atividade mínima da doença (***Minimal disease activity***) foi definida como satisfazendo cinco ou mais dos seguintes critérios: zero ou uma articulação sensível ou dolorosa; zero ou uma articulação inchada; um PASI com pontuação igual ou inferior a 1 ou uma superfície corporal com área afetada igual ou inferior a 3%; a avaliação de um paciente da dor da artrite de 15 mm ou menos na escala visual analógica; avaliação global de um paciente de atividade de artrite de 20 mm ou menos na escala visual analógica; uma pontuação no HAQ-DI de 0,5 ou menos; ou uma pontuação no *Leeds Enthesitis Index* igual ou inferior a 1.

A figura 6 apresenta os dados de base da população do estudo e a figura 7, retirada do parecer do demandante, os resultados encontrados por desfecho.

O demandante não apresentou avaliação de risco de viés dos estudos selecionados.



Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Placebo (N=105)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)
Age — yr	47.7±12.3	49.4±12.6	46.9±12.4	47.4±11.3
Female sex — no. (%)	56 (53)	57 (53)	62 (60)	50 (47)
White race — no. (%)†	104 (99)	105 (98)	97 (93)	103 (97)
Duration of psoriatic arthritis — yr	6.4±6.4	7.3±8.2	5.4±5.8	5.3±5.3
HAQ-DI score‡	1.1±0.6	1.2±0.6	1.1±0.6	1.1±0.6
Leeds Enthesitis Index§				
Score >0 — no. (%)	65 (62)	75 (70)	64 (62)	76 (72)
Mean score	2.8±1.5	2.5±1.4	3.0±1.6	2.3±1.2
Dactylitis Severity Score¶				
Score >0 — no. (%)	58 (55)	61 (57)	60 (58)	58 (55)
Mean score	9.9±8.4	9.1±8.0	8.5±8.2	8.0±7.4
Swollen-joint count (of 66 joints)	11.5±8.8	12.9±9.9	11.7±7.7	9.8±7.9
Tender- or painful-joint count (of 68 joints)	20.6±14.4	20.5±12.6	20.3±12.9	17.1±11.2
Elevated high-sensitivity CRP level — no. (%)	63 (60)	68 (64)	66 (63)	64 (60)
Modified total Sharp score**				
Score >0 — no. (%)	95 (90)	96 (90)	96 (92)	99 (93)
Mean score	17.6±43.4	17.1±28.6	10.4±18.4	14.4±39.2
Affected body-surface area ≥3% — no. (%)	82 (78)	82 (77)	70 (67)	78 (74)
PASI score††				
No. of patients with data (%)	82 (78)	82 (77)	70 (67)	77 (73)
Median PASI score (range)	6.6 (0.8–41.4)	5.6 (0.4–46.0)	7.8 (0.3–24.3)	7.0 (2.0–47.1)
Oral glucocorticoid use on day 1 — no. (%)	18 (17)	29 (27)	11 (11)	23 (22)
Concomitant use of conventional synthetic DMARD up to 3 mo — no. (%)				
Methotrexate‡‡	92 (88)	91 (85)	92 (88)	79 (75)
Sulfasalazine	9 (9)	8 (7)	8 (8)	15 (14)
Leflunomide	4 (4)	7 (7)	3 (3)	10 (9)
Hydroxychloroquine	0	0	0	1 (1)
Other§§	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Methotrexate dose — mg/wk¶¶	15.5±4.1	16.4±3.8	16.8±11.7	15.8±4.4
Previous use of non-TNF-inhibiting biologic DMARD — no. (%)	3 (3)	3 (3)	4 (4)	1 (1)

* Plus-minus values are means ±SD. Unadjusted P values were determined with the use of chi-square tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for continuous variables. For the data on baseline characteristics and for the testing of significant differences from the other groups, the two placebo sequences were pooled. Significant differences among the trial groups were found for the mean Leeds Enthesitis Index score (unadjusted P=0.02 for the comparison among all four groups [among patients with baseline score >0; scores range from 0 to 6, with higher scores indicating more affected sites¹²]), the mean number of swollen joints (unadjusted P=0.03 for the comparison among all four groups), oral glucocorticoid use at day 1 (unadjusted P=0.02 for the comparison of the 10-mg tofacitinib group with other groups), and concomitant methotrexate use up to month 3 (unadjusted P=0.02 for the comparison among all four groups); no other significant differences were found. CRP denotes C-reactive protein, DMARD disease-modifying antirheumatic drug, and TNF tumor necrosis factor.

† Race was reported by the patient.

‡ Scores on the Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) range from 0 to 3, with higher scores indicating greater disability.

§ The presence of enthesitis was defined as a Leeds Enthesitis Index score of more than 0.

¶ The Dactylitis Severity Score is on a scale from 0 to 60, with higher scores indicating greater severity. The presence of dactylitis was defined as a score of more than 0.¹⁴

|| An elevated level of high-sensitivity CRP was defined as a level of more than 2.87 mg per liter.

** The van der Heijde–modified total Sharp score ranges from 0 to 528, with higher scores indicating greater erosion, joint-space narrowing, or both.¹⁷

†† Scores on the psoriasis area-and-severity index (PASI) range from 0 to 72, with higher scores indicating more severe disease. The median PASI score was assessed in patients in whom psoriasis affected at least 3% of the body-surface area at baseline and who had a PASI score of more than 0.

‡‡ For the purpose of analysis, methotrexate includes both methotrexate and methotrexate sodium.

§§ Data included patients who were treated with more than one DMARD.

¶¶ The maximum permitted dose of methotrexate was 20 mg per week.

FIGURA 6 – DADOS BASAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO DE MEASE ET AL (8).



Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points at Month 3 and Month 12.*

End Point	At 3 Mo				At 12 Mo				
	Pooled Placebo (N=105)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)	Placebo to Tofacitinib, 5 mg (N=52)	Placebo to Tofacitinib, 10 mg (N=53)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)
Primary efficacy end points									
ACR20 response — no. (%)	35 (33)	54 (50) †‡	63 (61) ‡§	55 (52)	35 (67)	31 (58)	73 (68)	73 (70)	64 (60)
Change in HAQ-DI score [no. of patients with data]	-0.18±0.05 [102]	-0.35±0.05 [103] ‡¶	-0.40±0.05 [103] ‡§	-0.38±0.05 [101]	-0.41±0.08 [44]	-0.46±0.08 [44]	-0.54±0.05 [96]	-0.51±0.05 [96]	-0.45±0.05 [94]
Key secondary efficacy end points									
PASI75 response — no./total no. (%)	12/82 (15)	35/82 (43) ‡§	31/70 (44) ‡§	30/77 (39)	15/42 (36)	21/40 (52)	46/82 (56)	47/70 (67)	43/77 (56)
Change in Leeds Enthesitis Index score [no. of patients with data]**	-0.4±0.2 [63]	-0.8±0.2 [70]	-1.5±0.2 [63] ‡§	-1.1±0.2 [73]	-1.4±0.3 [24]	-1.9±0.3 [29]	-1.7±0.2 [67]	-1.6±0.2 [56]	-1.6±0.2 [67]
Change in Dactylitis Severity Score [no. of patients with data]**	-2.0±1.1 [55]	-3.5±1.0 [58]	-5.5±0.9 [60]	-4.0±1.0 [56]	-6.7±0.9 [26]	-7.7±1.0 [24]	-7.4±0.7 [54]	-7.5±0.6 [58]	-6.1±0.7 [52]
Change in SF-36 physical functioning score [no. of patients with data] ††	2.1±0.9 [102]	5.2±0.8 [102]	5.2±0.8 [103]	5.2±0.9 [101]	6.5±1.3 [44]	4.8±1.3 [44]	7.7±0.9 [96]	7.1±0.9 [96]	6.8±0.9 [94]
Change in FACIT-F total score [no. of patients with data] ‡‡	3.3±0.9 [102]	7.0±0.9 [102]	6.0±0.9 [102]	6.0±0.9 [101]	5.7±1.4 [44]	7.6±1.4 [44]	8.5±1.0 [96]	8.4±1.0 [96]	6.9±1.0 [94]
Secondary efficacy end points									
ACR50 response — no. (%)	10 (10)	30 (28) §§	42 (40) §§	35 (33)	21 (40)	19 (36)	48 (45)	50 (48)	43 (41)
ACR70 response — no. (%)	5 (5)	18 (17) ¶¶	15 (14) †§§	20 (19)	12 (23)	12 (23)	25 (23)	32 (31)	31 (29)
Other secondary efficacy end points									
Nonprogression according to the modified total Sharp score — no./total no. (%) ¶¶	—	—	—	—	46/48 (96)	41/45 (91)	94/98 (96)	94/99 (95)	93/95 (98)
Minimal disease activity — no. (%)	7 (7)	28 (26)	27 (26)	27 (25)	16 (31)	18 (34)	40 (37)	45 (43)	42 (40)

* Plus-minus values are least-squares means ±SE. The primary efficacy end points and key secondary efficacy end points were subject to a hierarchical testing procedure for global type I error control, the secondary efficacy end points regarding the American College of Rheumatology (ACR) response were subject to a hierarchical testing procedure for type I error control within the family of ACR responses, and other secondary efficacy end points were not controlled for type I error. An ACR20 response was defined as a 20% improvement from baseline in the number of tender and swollen joints and at least three other important domains. For the key secondary end points, hierarchical testing failed at the end point of change in the Leeds Enthesitis Index in the comparison of the 5-mg tofacitinib group with the placebo group. Minimal disease activity and nonprogression according to the modified total Sharp score were not included in the prespecified step-down testing procedure. Data on the ACR20 response at month 3 were missing for three patients in the placebo group, for four in the 5-mg tofacitinib group, for two in the 10-mg tofacitinib group, and for six in the adalimumab group. In the repeated-measures analysis for change from baseline in the HAQ-DI score through month 3, data were missing for one patient in the placebo group. Missing values for the assessments of improvements of 20%, 50%, and 70% according to the ACR criteria (ACR20, ACR50, and ACR70 responses, respectively), of a 75% improvement in the PASI score (PASI75), and of minimal disease activity were considered to be no response to treatment.

† Unadjusted P≤0.05 for the comparison with placebo at month 3.

‡ The result was significant at a P value of 0.05 or less according to the prespecified step-down testing procedure for global type I error control.

§ Unadjusted P<0.001 for the comparison with placebo at month 3.

¶ Unadjusted P<0.01 for the comparison with placebo at month 3.

|| Results were assessed among patients who had an affected body-surface area of 3% or more at baseline and who had a baseline PASI score of more than 0.

** Results were assessed among patients who had a baseline score of more than 0.

†† On the physical functioning domain of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), version 2, norm-based scores were used, with higher scores indicating less impairment.¹⁰

‡‡ Scores on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) scale range from 0 to 52, with higher scores indicating less fatigue.¹⁸

§§ The result was significant at a P value of 0.05 or less according to the prespecified step-down testing procedure for type I error control within the family of ACR responses.

¶¶ The modified total Sharp score was not assessed at month 3, and linear extrapolation applied at month 12.

||| Minimal disease activity was meeting five or more of the following criteria: zero or one tender or painful joint; zero or one swollen joint; a PASI score of 1 or less or an affected body-surface area of 3% or less; a patient's assessment of arthritis pain of 15 mm or less on a visual-analogue scale (range, 0 to 100 mm, with higher scores indicating more pain); a patient's assessment of global arthritis activity of 20 mm or less on a visual-analogue scale (range, 0 to 100 mm, with higher scores indicating greater disability); a HAQ-DI score of 0.5 or less; or a Leeds Enthesitis Index score of 1 or less.

FIGURA 7 – RESULTADOS DO ESTUDO DE MEASE ET AL (8)



Na figura 8 é apresentada uma tabela com os principais eventos adversos.

Table 3. Summary of Safety Events.*

Event	Up to 3 Mo				Up to 12 Mo				
	Pooled Placebo (N=105)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)	Placebo to Tofacitinib, 5 mg (N=52)	Placebo to Tofacitinib, 10 mg (N=53)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)
Any adverse event — no. (%)	37 (35)	42 (39)	47 (45)	49 (46)	36 (69)	34 (64)	71 (66)	74 (71)	76 (72)
Serious adverse event — no. (%)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (6)	4 (8)	8 (7)	4 (4)	9 (8)
Discontinuation due to adverse event — no. (%)	1 (1)	3 (3)	0	2 (2)	2 (4)	2 (4)	6 (6)	3 (3)	4 (4)
Adverse event of special interest — no. (%) [day of onset]†									
Serious infection	0	0	0	0	2 (4) [days 102 and 331]	0	0	1 (1) [day 132]	1 (1) [day 170]
Herpes zoster infection	0	1 (1) [day 61]	0	0	0	0	2 (2) [days 61 and 173]	2 (2) [days 221 and 317]	0
Opportunistic infection	0	1 (1) [day 61]	0	0	0	0	1 (1) [day 61]	0	0
Cancer, excluding nonmelanoma skin cancer	0	2 (2) [days 1 and 11]	0	0	0	0	3 (3) [days 1, 11, and 232]	0	0
Nonmelanoma skin cancer	0	0	1 (1) [day 103]	0	0	0	0	1 (1) [day 103]	0
Cardiovascular event	0	0	0	0	1 (2) [day 139]	0	0	0	2 (2) [days 263 and 345]
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	1 (2) [day 102]	0	0	0	0

* Analyses were performed with data from the safety analysis set, which was the same as the full analysis set and included all patients who received at least one dose of tofacitinib, adalimumab, or placebo. Adverse events from any cause were included in the analyses.

† Among the adverse events of special interest, the cases of herpes zoster infection were not judged to be serious adverse events, and the events of opportunistic infection, cancer, cardiovascular event, and gastrointestinal perforation were all adjudicated.

FIGURA 8 – EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS NO ESTUDO DE MEASE ET AL (8)



A partir destes achados os autores concluíram que a eficácia do tofacitinibe foi superior à do placebo no terceiro mês em pacientes com artrite psoriásica que anteriormente tiveram uma resposta inadequada aos MMCD sintéticos convencionais. E que os eventos adversos foram mais frequentes com tofacitinibe do que com placebo.

7.2 Avaliação crítica da demanda

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia realizou a avaliação crítica e fez as seguintes considerações com base no Formulário para Avaliação da Qualidade de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) constante das Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos⁹:

Informações preliminares: tanto no formulário como no documento principal não foram localizadas informações da equipe elaboradora do PTC; autores não declararam seus potenciais conflitos de interesses uma vez que o proponente é o próprio fabricante da tecnologia. O proponente solicita a incorporação do citrato de tofacitinibe como uma opção a mais nos casos de intolerância ou falha terapêutica ao tratamento com MMCD sintéticos ou biológicos. Destaca-se que o tofacitinibe é administrado por via oral, devendo ser utilizado em associação com algum MMCD sintético.

O medicamento foi aprovado para comercialização pelo *Food and Drug Administration (FDA)* em 2012, pela *European Medicines Agency (EMA)* em 2017. No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), concedeu registro em 2014 com indicação de uso para artrite reumática, em 2018 para AP e em 2019 para retocolite ulcerativa.

O tofacitinibe já se encontra incorporado no SUS para o tratamento de artrite reumatoide pela Conitec (Relatório nº 241 de janeiro de 2017).

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou duas referências, que foram todas avaliadas com ferramentas das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Parecer Técnico-Científico. A partir deste resultado o demandante avaliou a qualidade dos desfechos como alta (figura 9).



FIGURA 9 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DESFECHOS PELO DEMANADANTE

Os resultados dos estudos selecionados foram apresentados em tabelas pelo demandante e foram utilizadas as medidas de resultados apropriadas a tecnologia e condição de saúde avaliadas.

Com relação a adequação da pergunta estruturada, a população e os comparadores estão de acordo com a indicação em bula aprovada pela ANVISA e o descrito nas recomendações de terapia medicamentosa do PCDT de AP. No entanto, a pergunta de pesquisa não especificou os desfechos de saúde a serem avaliados. Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Desta forma incluiu-se os desfechos na pergunta PICO e realizou-se nova busca. Os desfechos selecionados foram o *American College of Rheumatology (ACR) Response Criteria* e o *Minimal Disease Activity (MDA)* preconizado pelo PCDT. No caso do ACR, optou-se pelo ACR50, por ser o desfecho de maior relevância clínica.

A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO (Tabela 2).



TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (NOVO PICO)

População	artrite psoriática ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.
Intervenção (tecnologia)	Citrato de tofacitinibe associado a MMCD sintéticos convencionais
Comparação	Adalimumabe; etanercepte; infliximabe; golimumabe, secuquinumabe, ou placebo.
Desfechos (Outcomes)	ACR50, MDA, eventos adversos e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Qualquer tipo de estudo

MMCD = medicamentos modificadores do curso da doença.

Pergunta: Tofacitinibe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriática ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos?

As estratégias de buscas e respectivas bases consultadas encontram-se descritas na tabela 3.

TABELA 3. BASES DE DADOS E RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] AND (("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields])) OR "Arthritic Psoriasis"[tw] OR "Psoriatic Arthritis"[tw] OR "Psoriasis Arthropathica"[tw] OR "Psoriatic Arthropathy"[tw] OR "Psoriatic Arthropathies"[All Fields]) AND ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR tasocitinib[tw] OR tofacitinib citrate[tw] OR Xeljanz[tw] OR CP 690,550[tw] OR CP690550[tw] OR CP-690550[tw] OR CP 690550[tw] OR CP-690,550[tw])
EMBASE	('psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis') AND tofacitinib
Cochrane Reviews	"tofacitinib"

O fluxograma de seleção dos artigos após a nova busca encontra-se descrito na figura 10.

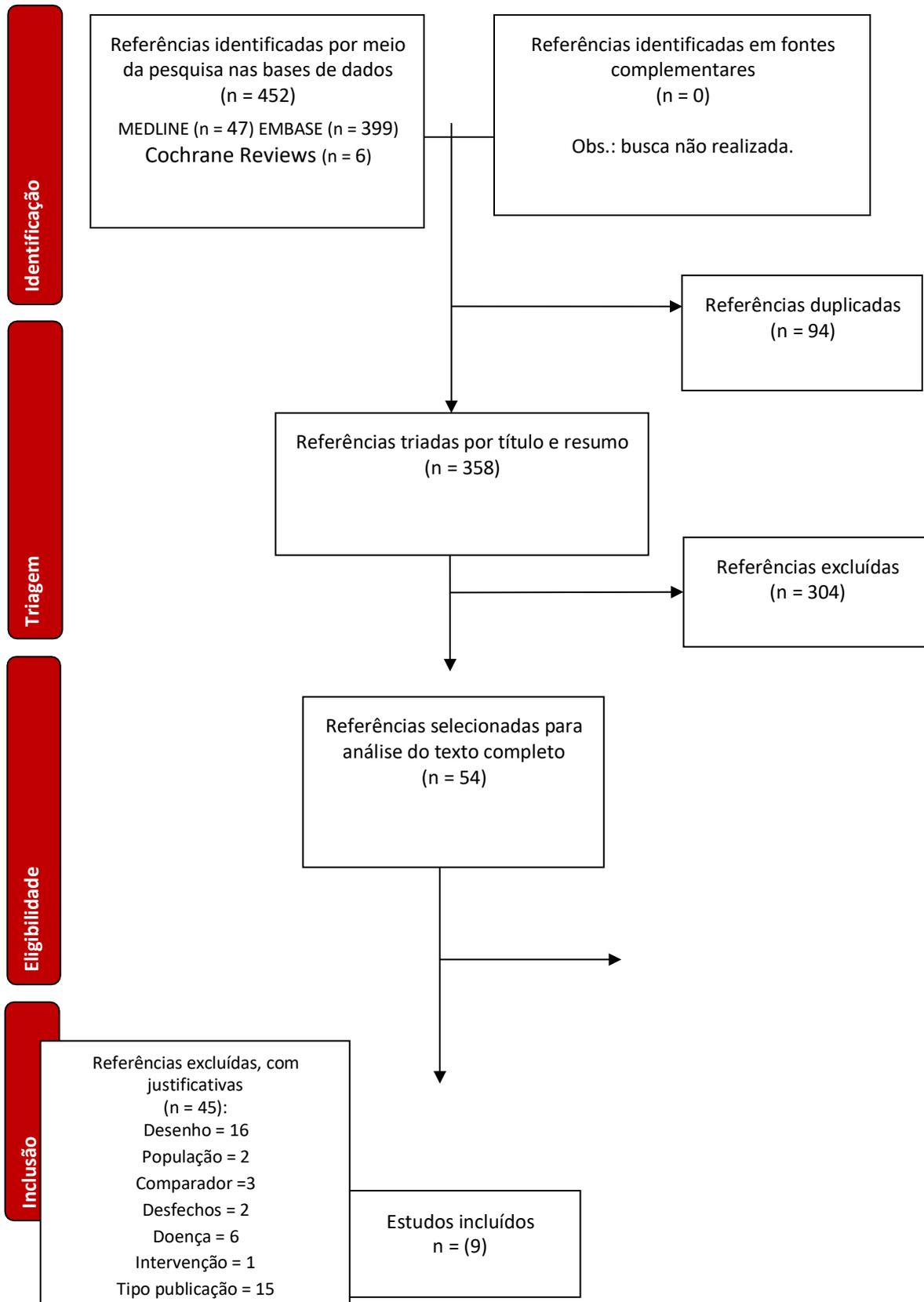




FIGURA 10. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PELO GRUPO AVALIADOR

Dentre os nove artigos selecionados apenas dois foram incluídos nesta análise. Os artigos excluídos e os motivos da exclusão estão descritos no quadro 4.

QUADRO 4. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO GRUPO AVALIADOR

ESTUDOS SELECIONADOS PELO GRUPO AVALIADOR	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Gladman et al. 2017 ⁷	X	
Mease et al. 2017 ⁸	X	
Asahina et al. 2016 ¹⁰		Autores não descrevem se a população era intolerante ou se houve falha de tratamento prévio.
Chastek et al. 2016 ¹¹		Tofacitinibe para artrite reumatoide.
Dressler et al. 2019 ¹²		Sem a intervenção
Helliwell et al. 2018 ¹³		Estudo com dados de Mease et al.
Nash et al. 2018 ¹⁴		Estudo com dados de Mease et al.
Paik et al. 2019 ¹⁵		Estudo de revisão com dados de Mease et al.
Strand et al, 2019 ¹⁶		Desfecho = preferências dos pacientes com dados de Mease et al.
Strand et al a, 2019 ¹⁷		Desfecho = preferências dos pacientes com dados de Gladman et al.

7.3 Evidência Clínica

Foram incluídos os mesmos estudos, previamente selecionados pelo demandante já descritos anteriormente no item 6.1. Todos os estudos recuperados com intuito de responder a pergunta estruturada se baseiam nestes dois estudos de fase III (OPAL Broaden e Beyond), ensaios clínicos randomizados, financiados pelo fabricante, comparando o tofacitinibe com placebo e adalimumabe em pacientes previamente tratados com anti-TNF e MMCD sintéticos. Frente a este fato não foi realizada avaliação de qualidade dos desfechos pelo GRADE.

A avaliação de risco de viés por estudo pela ferramenta da Cochrane foi realizada para o desfecho ACR50 e este foi avaliado como risco de viés incerto (Figura 11).



FIGURA 11. AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE – ROB 2

Os resultados dos estudos foram descritos na tabela 4 de acordo com os seguintes desfechos :

- *American College of Rheumatology 50 (ACR50* - $\geq 50\%$ de melhoria em relação à linha de base no número de articulações sensíveis e inchadas e pelo menos três dos cinco outros domínios importantes).
- Atividade mínima da doença (*Minimal disease activity - MDA*) foi definida como satisfazendo cinco ou mais dos critérios descritos na pág 28.
- Qualidade de vida - *Health Assessment Questionnaire*– Pontuação no Índice de Incapacidade (**HAQ-DI** - as pontuações variam de 0 a 3, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade). O estudo considerou que uma redução de 0,35 na escala HAQ-DI a partir dos dados de base, foi clinicamente relevante.
- Eventos adversos.

**TABELA 4. RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS**

Desfecho	Gladman et al 2017	Mease et al 2017
ACR50 3 meses	placebo = 15% tofacitinibe 5mg = 30% (p = 0,003) tofacitinibe 10mg = 28% (p = 0,007)	Placebo = 10% tofacitinibe 5mg = 28% (p<0,001) tofacitinibe 10mg = 40% (p < 0,001)
ACR50 6 meses	placebo + tofacitinibe 5mg = 32% placebo+ tofacitinibe 10 mg = 35% tofacitinibe de 5mg = 38% tofacitinibe de 10 mg = 30%	
MDA 3 meses	placebo = 15% tofacitinibe de 5 mg = 23% tofacitinibe de 10 mg = 21%	placebo = 7% tofacitinibe de 5 mg = 28% tofacitine de 10 mg = 27% adalimumabe 40 mg = 27%
HAQ=DI 3 meses	placebo = -0,14 tofacitinibe de 5mg = -0,39 (p<0,001) tofacitinibe de 10 mg = -0,35 (p< 0,001).	placebo = -0,18 tofacitinibe de 5mg = -0,35 (p = 0,006) tofacitinibe 10 mg = - 0,40 (p < 0,001), adalimumabe 40 mg = - 0,38.
HAQ-DI 12 meses		placebo + tofacitinibe 5mg = -0,41 placebo + tofacitinibe 10mg = -0,46 tofacitinibe de 5 mg = -0,54 tofacitinibe de 10 mg = -0,51 adalimumabe 40 mg = -0,45
Eventos adversos em 3 meses	placebo = 44% tofacitinibe 5 mg = 55% tofacitinibe 10 mg = 53%	placebo = 35% tofacitinibe de 5mg = 39%, tofacitinibe de 10 mg = 45%, adalimumabe 40 mg = 46%
Eventos adversos em 6 meses	placebo + tofacitinibe 5 mg = 61%, placebo + tofacitinibe 10 mg = 58%, tofacitinibe de 5 mg = 71%, tofacitinibe de 10 mg = 73%.	
Eventos adversos em 12 meses		placebo + tofacitinibe 5mg = 69% placebo + tofacitinibe 10mg = 64% tofacitinibe 5 mg = 66% tofacitinibe 10 mg = 71% adalimumabe 40 mg = 72%

7.4 Avaliação Econômica

O demandante realizou um estudo de comparação indireta para avaliar a eficácia do tofacitinibe em comparação aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS (adalimumabe, infliximabe, etanercepte, golimumabe, e secuquinumabe) avaliando os desfechos ACR20, ACR50 (adotado como desfecho primário), ACR70 e PASI75. Foi realizada uma revisão sistemática buscando estudos que comparassem tanto a tecnologia como seus comparadores com placebo. Adotou-se o método de Bucher para identificação de diferenças estatisticamente significativas



e adotou-se o modelo de efeitos aleatórios para análise dos resultados agrupados. No caso de pacientes que apresentaram intolerância ou refratariedade aos MMCD sintéticos, somente o desfecho ACR70 não apresentou diferença estatisticamente significativa entre a tecnologia e seus comparadores. Para os MMCD biológicos o tofacitinibe mostrou-se, indiretamente, equivalente em termos de eficácia para todos os desfechos. (ANEXO 2)

A partir deste resultado o demandante apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 5).

QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo minimização	Apresentado estudo de comparação indireta
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Tofacitinibe X MMCD biológicos	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	pacientes adultos com AP moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Assumiu-se a equivalência de desfechos para as tecnologias avaliadas.	Adequado
5. Horizonte temporal	1 ano (52 semanas)	Padrão adotado na incorporação do secuquinumabe que possui escopo similar a tecnologia em questão.
6. Taxa de desconto	Não aplicada	Adequado tendo em vista o curto horizonte temporal
7. Perspectiva da análise	SUS como fonte pagadora	Adequado
8. Medidas da efetividade	_____	Não se aplica



9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	_____	Não se aplica
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Estimado custo de tratamento anual da tecnologia e seus comparadores. Custos médicos diretos (em particular o de aquisição dos medicamentos).	Custos com administração de medicamento não foram considerados devido ao baixo impacto no resultado, e pelo mesmo motivo não se inseriu os custos com MMCD sintéticos utilizados junto ao tofacitinibe. O demandante cita como fonte o Painel de Preços, que pode incorrer em erros ao agregar valores sem uma avaliação crítica.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado
12. Método de modelagem	_____	Não se aplica
13. Pressupostos do modelo	Peso médio do adulto de 67,5 Kg, custos de administração, monitoramento e acompanhamento dos pacientes são similares em todos os braços da análise.	O grupo avaliador tem a mesma opinião.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	O demandante variou apenas o peso dos pacientes necessário para se determinara dose do infliximabe:67,5 Kg (60-72Kg, chegando até 76Kg, o que não alterou a quantidade de frascos)	Com as estimativas de custos dos comparadores com custo de aquisição pelo Departamento de logística em Saúde (DLOG), seria interessante avaliar diferentes custos da tecnologia.

Custos com a administração dos medicamentos são muito baixos pela tabela de repasse do SUS (SIGTAP), o que não impactaria no resultado monetário. Custos com monitoramento e acompanhamento dos pacientes, bem como eventos adversos são comuns a todos, o que também não afetaria os resultados encontrados.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma diferença de custo favorável a tecnologia que variou de –R\$ 727,98 a –R\$ 28.893,14, em função do



comparador, como já mencionado a **redução de custos foi estimada em função dos preços de aquisição dos comparadores pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG)** (Quadro 6).

QUADRO 6 – COMPARAÇÃO DE CUSTOS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia e comparadores	Custo em R\$ 1º ano	Diferença de custo em R\$
Tofacitinibe 5mg	11.682,86	0
Adalimumabe 40mg	12.410,84	- 727,98
Etanercepte 50 mg	15.142,40	- 3.459,54
Golimumabe 50 mg	13.992,36	-2.309,50
Infliximabe 100mg	28.224,00	- 16.541,14
Secuquinumabe 150 mg	20.288,00	- 8.605,14
Secuquinumabe 300 mg	40.576,00	-28.893,14

No relatório do demandante os valores de diferença do golimumabe e infliximabe estão trocados.

O demandante realizou análise de sensibilidade apenas para o infliximabe, cuja dose é em função do peso do paciente. Os cálculos foram feitos usando um peso médio de 67,5 Kg, variando de 60 a 72 Kg. Variando-se o peso máximo até 76 kg, não ocorreu mudança no número de frascos. Com 60 kg, o número de frascos passa a ser de três ao invés de quatro, e o custo do tratamento reduz para R\$ 21.168,00 sem modificar o cenário de menor custo (tofacitinibe).

Diante das estimativas de custos baseadas nos preços de aquisição do DLOG, o grupo revisor elaborou nova análise de custo minimização, considerando os mesmos pressupostos do demandante, estimando-se apenas os custos diretos de aquisição do medicamento. Os valores foram levantados utilizando os preços de aquisição do Departamento de Logística em Saúde (DLOG). As estimativas de doses foram calculadas conforme preconizado no PCDT de AP. Para a população alvo, segundo o PCDT, utiliza-se apenas a dose de 300mg do secuquinumabe (ver Anexo 3). Para suas estimativas de dose o demandante utilizou recomendação da bula, que neste caso não é a fonte mais adequada.



A seguir no Quadro 7 tem-se a estimativa de custo de tratamento realizada pelo grupo avaliador e no Quadro 8 encontra-se a análise de custo minimização realizado pelo grupo avaliador.

QUADRO 7 – ESTIMATIVAS DE TRATAMENTO ANUAL E PREÇO UNITÁRIO POR TECNOLOGIA

Medicamento	Apresentação	Esquema de administração	Quantidade em 1 ano	Manutenção anual	Preço unitário em R\$			
					BPS	SIASG	demandante	DLOG
Tofacitinibe	comprimido revestido 5 mg	5mg 2 x ao dia	730	730	55,74	21,67	15,17	21,35"
Adalimumabe	seringa 40 mg	40 mg via SC 2X por mês	26	26	2.517,32	2.624,19	477,34"
Etanercepte	F/A 50 MG	50 mg 1 x por semana (máx. 4 x no mês)	52	52	598,25	***
	F/A 25 MG		104					139,41"
	seringa 50 mg		52		1.431,86	1.502,73	268,00"
Infliximabe	F/A 100mg - 10ml	5mg/ kg IV nas semanas 0,2 e 6, posteriormente a cada 8 semanas	32	24	1.648,56	1.675,62	812,97
Golimumabe	50 mg/0,5ml caneta aplicadora	50 mg SC 1 x no mês	12	12	2.531,98	2.717,24	1.1.42,70"
Secuquinumabe	150mg/ml caneta aplicadora	dose de indução de 300 mg nas semanas 0,1,2,3 e 4. manutenção 300 mg 1 x a cada 4 semanas	30	26	2.693,32	3.179,42	634,00"

Fonte: PCDT Artrite Psoriaca – Port. Conjunta nº 26

""Sem informação

Preço BPS = média ponderada dos últimos 18 meses

***Sem compra no período

Preço SIASG = compra com maior vigência no período pesquisado (1 jan a 31 dez2019)

Pressupostos: 1 ano = 52 semanas. Peso do adulto = 70 Kg. Não foram considerados insumos para administração, pois os valores não impactariam no custo.

""Compra do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) em 2019

"Compra do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) em 2018

Custo do infliximabe para o DLOG foi obtido da compra de Biomanguinhos 12/04/2019.

QUADRO 8 – COMPARAÇÃO DE CUSTOS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO GRUPO AVALIADOR

Medicamento	Administração	Curso no 1º ano	Custo manutenção	Redução de custos comparado ao tofacitinibe no 1º ano	Redução de custos comparado ao tofacitinibe – manutenção
Tofacitinibe	Comprimido revestido 5 mg	R\$ 11.074,10	R\$ 11.074,10		
Adalimumabe	Seringa 40 mg	R\$ 12.410,84	R\$ 12.410,84	-R\$ 1.336,74	-R\$ 1.336,74
Etanercepte	Seringa 50 mg	R\$ 13.936,00	R\$ 13.936,00	-R\$ 2.861,90	-R\$ 2.861,90
Etanercepte	F/A 25 mg	R\$ 14.498,64	R\$ 14.498,64	-R\$ 3.424,54	-R\$ 3.424,54



Infliximabe	F/A 100mg – 10 ml	R\$ 26.015,04	R\$ 19.511,28	-R\$ 14.940,94	-R\$ 8.437,18
Golimumabe	50mg/0,5ml caneta aplicadora	R\$ 13.712,40	R\$ 13.712,40	-R\$ 2.638,30	-R\$ 2.638,30
Secuquinumabe	150mg/ml caneta aplicadora	R\$ 19.020,00	R\$ 16.484,00	-R\$ 7.945,90	-R\$ 5.409,90

Fonte: PCDT Artrite Psoriaca – Port. Conjunta nº 26

F/A = frasco-ampola

Custo unitário Tofacitinibe = proposto pelo demandante

Custo unitário biológicos = praticado nas últimas compras do DLOG (2018 e 2019).

7.5 Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante estimou a população elegível a partir do DATASUS (dados disponíveis de 2013 a 2017) utilizando como filtro o CID10 – M07 = artrite psoriaca. Esta população foi estratificada pelos MMCDb (com exceção do secuquinimabe que não estava incorporado no período). No relatório não foi descrito de que forma se deu esta estratificação e qual a sua finalidade. A partir do crescimento da população de 2013 até 2017, projetou-se a população de 2020 a 2024 para realização desta análise.

A população foi dividida em dois cenários. Cenário 1 composto por pacientes que iniciam o tratamento com MMCDb, assumindo-se o pressuposto de que eles já usaram MMCDs e que apresentam intolerância ou não resposta. Após aplicação deste filtro obteve-se a população apresentada na figura 12. O crescimento populacional de 2017 foi utilizado para projetar a população no período da análise. Seria desejável a construção de uma curva de extrapolação deste crescimento para os anos subsequentes para que não fosse mantido como linear.

FIGURA 12. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO PARA O CENÁRIO 1 DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cenário 2 foram incluídos todos os pacientes de AP em uso de MMCDb que apresentaram intolerância ou não resposta. O pressuposto de uso prévio de MMCDs foi mantido neste segundo cenário. Adotou-se o crescimento populacional de 2017 para projetar a população dos anos em estudo (Figura 13).



Tabela 33. Estimativa do número de pacientes com artrite psoríaca a utilizar MMCD biológicos no âmbito do SUS, após falha do tratamento prévio com MMCD sintéticos, no período de 2020 a 2024.

MMCD biológicos	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes elegíveis	21.844	24.762	28.069	31.818	36.068

FIGURA 13. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO PARA O CENÁRIO 2 DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para os dois cenários adotou-se a participação de mercado de 2017. Não foram apresentadas informações relativas à fonte dos dados (figura 14).

FIGURA 14. ESTIMATIVA DE PARTICIPAÇÃO NO MERCADO PARA O CENÁRIO DE REFERÊNCIA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante pressupôs uma inserção de 8% no primeiro ano para o tofacitinibe, com crescimento de 4% para os anos posteriores. O grupo avaliador julga que este valor está subestimado, uma vez que a tecnologia já está no mercado, baseando-se nas compras registradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) nos últimos 18 meses. Deve-se considerar que o valor destas compras pode estar subestimado, pois o registro no BPS não é obrigatório.

A análise de impacto orçamentário (AIO) do demandante nos dois cenários é apresentada na figura 15.



CENÁRIO 1

FIGURA 15. CENÁRIOS DA AIO ELABORADA PELO DEMANADANTE

CENÁRIO 2

FIGURA 15. CENÁRIOS DA AIO ELABORADA PELO DEMANADANTE (CONTINUAÇÃO)

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado, o que significa que a incorporação da tecnologia poderá gerar uma economia maior.

Para fins de comparação, o grupo avaliador elaborou uma análise de impacto orçamentário a partir de dados da base pública da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) do ano de 2018. Selecionou-se todos os procedimentos com CID 10 M07 até o quarto dígito, aplicou-se um filtro para primeira APAC e selecionou-se os cartões nacionais de saúde (CNS) únicos encontrando um total de 18.270 pacientes atendidos. A partir daí aplicou-se a taxa de crescimento de 7,47% conforme o relatório do demandante e estimou-se a população com AP do período da análise (tabela 5).

**TABELA 5. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO POR DEMANDA AFERIDA**

2020	2021	2022	2023	2024
21.102	22.678	24.372	26.193	28.150

A participação no mercado (*market share*) foi estimada pelas compras realizadas nos últimos 18 meses no Banco de Preços em Saúde (BPS). A inserção da tecnologia ao longo dos anos foi fixada em 32,32% por ano (Anexo 4). O horizonte temporal da análise foi de 5 anos. A partir dos custos anuais de tratamento (quadro 8) e dados de população foram propostos os seguintes cenários: de referência (apenas com MMCDb); com inserção do tofacitinibe ao custo proposto pelo demandante; com custo SIASG (via BPS), custo de aquisição do Departamento de Logística em Saúde (DLOG), e custo proposto pelo demandante desonerado (preço unitário isento de impostos - PIS/COFINS e ICMS), com redução de 30%. O resultado da análise encontra-se na tabela 6:

TABELA 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO TOFACITINIBE ELABORADA PELO GRUPO AVALIADOR

Impacto Orçamentário Total					
Período	MMCD biológicos	Inserção Tofacitinibe	Custo SIASG	Custos DLOG	Custo demandante desonerado 30%
2020	R\$361.882.358,39	R\$320.427.842,00	R\$352.789.531,57	R\$351.196.340,70	R\$297.769.680,58
2021	R\$388.909.493,10	R\$344.358.951,80	R\$379.137.569,75	R\$377.425.391,64	R\$320.008.568,68
2022	R\$417.960.233,09	R\$370.081.857,89	R\$407.458.367,14	R\$405.618.292,84	R\$343.912.551,19
2023	R\$449.188.921,11	R\$397.733.222,71	R\$437.902.388,42	R\$435.924.829,49	R\$369.608.626,84
2024	R\$482.749.899,94	R\$427.449.708,67	R\$470.620.098,27	R\$468.494.786,78	R\$397.223.794,35
Total	R\$2.100.690.905,62	R\$1.860.051.583,08	R\$2.047.907.955,16	R\$2.038.659.641,46	R\$1.728.523.221,64

Impacto Orçamentário Incremental Total					
Período	Inserção do Tofacitinibe X MMCD	Custo SIASG X MMCD	Custos DLOG X MMCD	Custo demandante desonerado 30% X MMCD	
2020	-R\$41.454.516,38	-R\$9.092.826,82	-R\$10.686.017,69	-R\$64.112.677,80	
2021	-R\$44.550.541,30	-R\$9.771.923,35	-R\$11.484.101,46	-R\$68.900.924,42	
2022	-R\$47.878.375,19	-R\$10.501.865,94	-R\$12.341.940,24	-R\$74.047.681,90	
2023	-R\$51.455.698,40	-R\$11.286.532,69	-R\$13.264.091,61	-R\$79.580.294,27	
2024	-R\$55.300.191,27	-R\$12.129.801,67	-R\$14.255.113,16	-R\$85.526.105,59	
Total	-R\$240.639.322,55	-R\$52.782.950,47	-R\$62.031.264,17	-R\$372.167.683,98	

Em todos os cenários propostos o uso do tofacitinibe tem potencial de gerar economia de recursos. O impacto orçamentário do tofacitinibe ao preço proposto pelo demandante no primeiro ano foi de potencial economia de aproximadamente R\$ 41,4 milhões, variando nos cenários entre R\$ 9,1 milhões a R\$ 64,1 milhões e a economia potencial acumulada em no cinco



anos, foi de aproximadamente R\$ 240,6 milhões, variando nos cenários entre R\$ 52,8 milhões a R\$ 372,1 milhões.

7.6 Avaliação por outras agências de ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, teve a proposta de avaliação cancelada em 9 de outubro de 2019.

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, em 3 de outubro de 2018, recomendou seu uso junto com metotrexato como opção de tratamento quando um inibidor de fator de necrose tumoral (anti TNF-alfa) não proporcionou resposta nas primeiras 12 semanas ou após este período ou se forem contraindicados. Foram verificadas evidências de ensaios clínicos que mostraram que o tofacitinibe é mais eficaz que o placebo no tratamento de sintomas articulares e cutâneos. Uma comparação indireta sugere que é provável que o tofacitinibe melhore os sintomas, bem como alguns dos tratamentos atuais usados para artrite psoríaca. No geral, as estimativas de custo-efetividade do tofacitinibe estão dentro da faixa normalmente considerada como aceitável para os recursos do *National Health Service (NHS)* quando usadas após 2 medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (MMCDs) convencionais ou após o tratamento com um inibidor do TNF-alfa após 2 MMCDs convencionais.

7.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos. Utilizaram-se os termos “*psoriatic arthritis*”; “*arthritic psoriasis*”; “*psoriasis arthropathica*”; “*psoriatic arthropathy*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe, disponíveis no SUS para o tratamento da doença. Também não se considerou o tofacitinibe, avaliado neste relatório de recomendação, bem como o ixequizumabe, que está em análise pela Conitec.



Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Foram detectadas no horizonte **seis** potenciais tecnologias para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos (Quadro 9).

Quadro 9 – Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da população em análise
Apremilaste	Inibidor de fosfodiesterase-4	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa Registrado (2018) EMA Registrado (2015) FDA Registrado (2014)
Bimequizumabe	Inibidor de IL 17A e IL 17F	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Filgotinibe	Inibidor de JAK1	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Guselcumabe	Inibidor de IL 23A	Subcutânea	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Risanquizumabe	Antagonista de IL 23	Subcutânea Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de JAK1	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 24/12/2019.**

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; IL – interleucina; JAK – Janus kinase.

^a Concluído;

^b Recrutando;

^c Ativo, não recrutando.

É importante informar que a patente do medicamento tofacitinibe foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 26/7/2016 e estará vigente até o dia 26/7/2026 (PI0016363-9).



7.8 Implementação

No caso de incorporação, será necessária alteração no PCDT de AP. O medicamento não necessita de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas. O tofacitinibe já faz parte do rol do SUS indicado para artrite reumatoide.

7.9 Considerações gerais

O citrato de tofacitinibe é uma tecnologia já incorporada no SUS para outras indicações. As poucas evidências científicas disponíveis, possivelmente em virtude do recente registro desta nova indicação junto as agências reguladoras, e que atenderam a pergunta estruturada aqui proposta, demonstraram que o medicamento possui eficácia semelhante aos MMCD biológicos a um custo inferior. Sua administração por via oral favorece a adesão ao tratamento na maioria dos casos, além de reduzir custos anuais de tratamento. Deve ser usado em associação aos MMCD sintéticos.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do tofacitinibe para tratamento de artrite psoriásica é baseada em apenas 2 ensaios clínicos randomizados, estudos fase III, com risco de viés incerto e grau de recomendação fraco a favor da tecnologia.

8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário, presentes na 85ª reunião ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de fevereiro de 2020, recomendaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS de tofacitinibe para tratamento de artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes adultos que não respondem ou são intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos. Considerou-se as evidências apresentadas que demonstram que o tofacitinibe possui eficácia semelhante aos medicamentos já disponíveis no SUS, além de ser um medicamento oral, o que poderia favorecer a adesão ao tratamento. Além disso a sua incorporação tem potencial de gerar economia de recursos em cenários que contemplam os demais medicamentos biológicos atualmente incorporados ao SUS para a mesma condição clínica.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 06 foi realizada entre os dias 27/02/2020 a 17/03/2020. Foram recebidas 103 contribuições, sendo 18 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 85 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

9.1 Contribuições técnico-científicas

Das 18 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 5 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).



Perfil dos participantes

TABELA [7] – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	1 (5,5%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	14 (77,8%)
Interessado no tema	0
Pessoa jurídica	3 (16,7%)

TABELA [8] - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	7 (47%)
Masculino	8 (53%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	2 (13,3%)
Branco	11 (73,4%)
Indígena	0
Pardo	2 (13,3%)
Preto	0
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	4 (27%)
40 a 59 anos	8 (53%)
60 anos ou mais	3 (20%)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (5,5%)
Nordeste	3(16,7%)
Sul	3(16,7%)
Sudeste	8 (44,4%)
Centro-oeste	3(16,7%)

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 8 alusivas às evidências clínicas sobre artrite psoríaca. Não houve contribuição contrária à recomendação inicial da Conitec e 8 foram



à favor. No entanto, somente foram analisadas 5 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, 5 foram à favor da recomendação inicial da Conitec. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

1. nos estudos utilizados na elaboração deste PTC para dados de eficácia e segurança;
2. no fato de não termos medicina personalizada para otimizar os tratamentos de forma individualizada sendo importante as diversas opções terapêuticas;
3. nas respostas variadas das diferentes classes terapêuticas de acordo com a presença de manifestações clínicas;
4. no fato do inibidor seletivo da família das JAK apresentar uma menor taxa de reativação de tuberculose latente, sendo uma condição clínica de moderada prevalência no Brasil;
5. e no fato do tofacitinibe já estar incorporado para artrite reumatoide, além da administração oral.

Todos os fundamentos já foram abordados no conteúdo deste PTC.

EXEMPLOS:

Eficácia e segurança

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de evidências de segurança e eficácia do tratamento com o tofacitinibe . Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“Estudos pivotais e de vida real mostram segurança e eficácia para o uso do tofacitinibe em pacientes com artrite psoriásica. Além de já ser utilizado há mais de 5 anos no Brasil para artrite reumatoide..”

“Em termos de segurança, ao considerarmos o Brasil como país de moderada prevalência de tuberculose, o inibidor seletivo da família das JAK demonstrou menor taxa de reativação de tuberculose latente, diferentemente dos agentes anti-TNF, com risco 2-5 vezes maior em pacientes brasileiros;”



Via de administração

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de benefícios adicionais em relação à via de administração oral do tofacitinibe sobre as terapias injetáveis em comparação no SUS. Tal argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“Pontos positivos: meia vida curta, apresentação em comprimidos para uso via oral, não relacionado com a imunogenicidade e não é necessário cadeia fria para armazenagem..”

“Um medicamento de apresentação oral amplia possibilidades terapêuticas para pacientes com dificuldades de acesso venoso e/ou aicmefobia;”

Avaliação Econômica

Houve 4 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, sendo todas favoráveis a recomendação inicial. No entanto, nenhuma das contribuições foram analisadas por não apresentar argumentação técnico-científica que resultasse em alteração na avaliação realizada.

EXEMPLO:

Custo dos medicamentos

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava o menor custo de tratamento com tofacitinibe em relação aos tratamentos já incorporados pelo SUS. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“Custo consideravelmente menor por ser via oral.”

“Uma opção terapeutica c custo mais baixo e boa resposta .”



Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 2 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário apresentada pelo grupo avaliador sendo todas favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Destas, nenhuma contribuição foi analisada por não apresentar argumentação técnico-científica, que resultasse em alteração na análise realizada.

EXEMPLO:

Menor custo

As contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário defendiam a redução dos custos com tratamento para o SUS, destacando o menor custo de tratamento. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“O fato de ser uma medicação de uso oral deverá desonerar o custo de dispensação e/ou aplicação de medicação imunobiológica..”

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Houve 18 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 1 contrária e 17 à favor. Somente 11 contribuições foram consideradas por descreveram os motivos pela concordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes contribuições:

EXEMPLO:

“Medicação de uso oral de eficácia comprovada na artrite reumatóide, e agora com evidência científica de eficácia e segurança em artrite psoriásica com falha aos medicamentos sintéticos ou ao ant-TNF..”
“Uma importante contribuição no tratamento da artrite psoriática”



9.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 85 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 36 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

TABELA [9] – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	14 (16,5%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	02 (2,3%)
Profissional de saúde	63 (74,2%)
Interessado no tema	04 (4,70%)
Pessoa jurídica	02 (2,3%)

TABELA [10] - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº [6] POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	48 (58%)
Masculino	35 (42%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (1%)
Branco	65(78%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	15 (18%)
Preto	2 (2%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (1%)
18 a 24 anos	0 (0%)
25 a 39 anos	28 (34%)
40 a 59 anos	36 (43%)
60 anos ou mais	18 (22%)



Regiões brasileiras

Norte	4 (5%)
Nordeste	26 (31%)
Sul	17 (20%)
Sudeste	31 (36%)
Centro-oeste	7 (8%)

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 63 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram consideradas somente 37 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

EXEMPLO:

“Há casos de pacientes de pacientes com falha ou intolerância a DMARDs sintéticos tradicionais e que não respondem bem à anti TNF e anti IL-17 que podem se beneficiar da terapia com tofacitinibe, que também pode ser uma ótima opção para aqueles que não podem usar biológicos por motivos diversos”.

“Além de aumentar o espectro de tratamento, possibilita maior adesão ao tratamento por ser um medicamento oral”.

“Os estudos científicos comprovaram que o Tofacitinibe se mostrou uma alternativa bastante eficaz e segura, como opção terapêutica no controle adequado da artrite psoriásica, naquelas pacientes que evoluíram refratários ao controle da doença com as outras drogas já existentes”.

Experiência como paciente

Foram recebidas 14 contribuições sobre pacientes com a tecnologia avaliada que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram consideradas somente 5 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

EXEMPLO:



“Quanto maior o número de medicamentos importantes para o tratamento da Psoríase em qualquer que sejam suas manifestações forem incorporados ao SUS, maior o número de pessoas beneficiadas. Na maioria dos casos, o custo do tratamento é proibitivo para a maioria da população brasileira”.

Experiência como cuidador ou responsável

Foi recebida 1 contribuição sobre cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada que foi favorável à recomendação inicial da CONITEC, cuja argumentação se baseou no seguinte fundamento:

“O paciente porta de psoríase, bem como pacientes de qualquer outra patologia, como cidadão brasileiro e pagador dos seus impostos, merecem ser assistidos pelo SUS e ter não só medicamentos garantidos, mas também consultas com especialistas e profissionais de saúde mental com especialização na doença”.

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Houve 85 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 1 contrária e 84 à favor. Somente 43 opiniões foram avaliadas por descreverem os motivos pela concordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As opiniões se basearam nos seguintes fundamentos:

As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas e podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Concordo, pois há extrema necessidade de drogas da classe do Tofacitinibe para tratamento da artrite psoriásica.”

“MTX e leflunomida não controlam formas moderadas e severas da doença. Muitos casos de artrite psoriásica periférica têm resposta



inadequada aos anti-TNFs inibidores da IL-17 são mais brilhantes no quadro cutâneo e de ênteses que na artrite periférica”.

“DMARD sintético com boa comodidade posológica, baixo custo para transporte em regiões mais remotas/zona rural e com boa eficácia”.

“Há poucas alternativas disponíveis para Artrite Psoriática refratária a metotrexate e DMARDs no SUS, limitadas a biológicos anti-TNF, e quando um paciente falha a dois ou mais anti-TNF, o que não é incomum, seria importante ter um mecanismo de ação alternativo”.

9.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública não foram levantados novos questionamentos e o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

10. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 88ª reunião ordinária, no dia 07 de julho de 2020, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriática ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 529/2020.

Considerou-se que as evidências apresentadas demonstram que o tofacitinibe possui eficácia semelhante aos medicamentos já disponíveis no SUS, além de ser um medicamento oral, o que poderia favorecer a adesão ao tratamento. Além disso a sua incorporação tem potencial de gerar economia de recursos em cenários que contemplam os demais medicamentos biológicos atualmente incorporados ao SUS para a mesma condição clínica.



11. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 28, DE 19 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriática ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

REF.: 25000.130071/2019-85, 0016294539

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriática ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

12. REFERÊNCIAS

- (1) Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Artrite Psoriática**, 15 out. 2019. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-psoriasisica-2/> . Acesso em: 20 dez 2019.
- (2) COLBERT, R.A.; WARD, M.M. **JAK inhibitors taking on psoriatic arthritis**. N Engl J Med 377;16, p. 1582-1584, 2017.
- (3) GLADMAN, D.; RITCHLIN, C. **Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis**. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriatic-arthritis?search=artrite%20psori%C3%A1tica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 . Acesso em: 15 jan 2020.
- (4) GLADMAN D., RITCHLIN C. **Pathogenesis of psoriatic arthritis**. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-psoriatic-arthritis?search=artrite%20psori%C3%A1tica&topicRef=7793&source=see_link Acesso em: 14 de novembro de 2019.
- (5) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência



Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática**. Portaria Conjunta nº 26 de 24 de outubro de 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_conjunta_PCDT_Artrite_Psoriaca.pdf . Acesso em: 20 dez 2019.

- (6) Laboratórios Pfizer Ltda. **Xeljanz**. Bulário eletrônico da ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp . Acesso em: 21 nov 2019.
- (7) GLADMAN, D., et al. **Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors**. Inglaterra: N Engl J Med 377: 1525-36, 2017.
- (8) MEASE, P., et al. **Tofacitinib or adalimumabe versus placebo for psoriatic arthritis**. Inglaterra: N Engl J Med 377: 1537-50, 2017.
- (9) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-cientfcos** – 4. ed. – Brasília 80 p., 2014.
- (10) ASAHINA, A., et al. **Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study**. Journal of Dermatology, Japão, 43: 869–880, 2016.



- (11) CHASTEK, B., et al. **A Retrospective Cohort Study Comparing Utilization and Costs of Biologic Therapies and JAK Inhibitor Therapy Across Four Common Inflammatory Indications in Adult US Managed Care Patients**. *Adv Ther*, published on line 12 mar 2016.
- (12) DRESSLER, C., et al. **Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation**. *J EADV*, 33, 1249–1260, 2019.
- (13) HELLIWELL, P., et al. **Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus Kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease**. *Arthritis Research & Therapy* 20:242
<https://doi.org/10.1186/s13075-018-1739-0>, 2018
- (14) NASH, P., et al. **Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies**. *Rheumatol Ther* 5:567–582, 2018.
- (15) PAIK, J., et al. **Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis**. *Drugs*, published on line: 20 march 2019.
- (16) STRAND, V., et al. **Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient reported outcomes from OPAL Broaden – a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs**. *RMD Open*, 2019; 5:e000806.
- (17) STRAND, V., et al. **Effect of tofacitinib on patient reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial**. *RMD Open*, 2019; 5:e000808.



ANEXO 1

Estratégias de buscas utilizadas pelo demandante

Tabela 7. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO

.PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies"))) AND (("tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "tasocitinib" OR "tofacitinib citrate" OR "Xeljanz" OR "CP 690,550" OR "CP690550" OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR "CP-690,550")) 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



ANEXO 2

Resultados da comparação indireta realizada pelo demandante

Tabela 23. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoriásica em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos.

Comparador	OR (IC 95%) (tofacitinibe vs. comparador)*			
	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75
Infliximabe	0,18 (0,07-0,47) **	0,20 (0,05-0,89) **	0,23 (0,02-2,39)	0,05 (0,01-0,27) **
Golimumabe	0,19 (0,07-0,50) **	0,08 (0,01-0,68) **	0,29 (0,03-3,01)	0,17 (0,03-0,89) **
Secuquinumabe	0,22 (0,08-0,62) **	0,31 (0,08-1,27)	0,74 (0,15-3,60)	0,83 (0,21-3,27)

* Valores menores que 1 favorecem o comparador.

** Resultados estatisticamente significativos.

Tabela 24. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoriásica em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD biológicos.

Comparador	OR (IC 95%) (tofacitinibe vs. comparador)*			
	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75
Adalimumabe	0,96 (0,32-2,89)	0,15 (0,02-1,39)	0,11 (0,01-2,30)	-
Secuquinumabe	0,72 (0,19-2,67)	0,63 (0,13-3,00)	0,13 (0,01-2,93)	0,09 (0,01-1,13)

* Valores menores que 1 favorecem o comparador.



ANEXO 3

Retificação do esquema posológico do secuquinumabe



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E
INSUMOS ESTRATÉGICOS

RETIFICAÇÃO

No item 7.4.1 do Anexo da Portaria Conjunta nº 26/SAS/SCTIE/2018, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psor

ONDE SE LÊ:

7.4.1. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Secuquinumabe: 150mg/ml, por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4. Aprovado apenas para pacientes adultos.

LEIA - SE:

7.4.1. ESQUEMAS DE ADMINIST

Secuquinumabe: A dose de in
nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seg
pacientes que usaram anteri
concomitante, a dose
semanas 0, 1, 2, 3 e
mg é administr



ANEXO 4

Estimativa de participação do mercado elaborada pelo grupo avaliador

Cenário Referência - MMCD biológicos

	Tofacitinibe	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe	Secuquinumabe	Total
Ano 1	0%	49,51%	14,41%	30,58%	0,06%	5,43%	100%
Ano 2	0%	49,51%	14,41%	30,58%	0,06%	5,43%	100%
Ano 3	0%	49,51%	14,41%	30,58%	0,06%	5,43%	100%
Ano 4	0%	49,51%	14,41%	30,58%	0,06%	5,43%	100%
Ano 5	0%	49,51%	14,41%	30,58%	0,06%	5,43%	100%

Demais cenários

	Tofacitinibe	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe	Secuquinumabe	Total
Ano 1	32,32%	33,51%	9,75%	20,69%	0,04%	3,68%	100%
Ano 2	32,32%	33,51%	9,75%	20,69%	0,04%	3,68%	100%
Ano 3	32,32%	33,51%	9,75%	20,69%	0,04%	3,68%	100%
Ano 4	32,32%	33,51%	9,75%	20,69%	0,04%	3,68%	100%
Ano 5	32,32%	33,51%	9,75%	20,69%	0,04%	3,68%	100%