

DOCUMENTO PRINCIPAL

DOCUMENTO PRINCIPAL

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).

TOFACITINIBE (XELJANZ®) NO TRATAMENTO DA ARTRITE PSORÍACA ATIVA MODERADA A GRAVE

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do tofacitinibe (XELJANZ®) para tratamento da artrite psoríaca, submetido, pela Pfizer, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS – julho de 2019.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	7
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	12
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	14
1.1 Introdução	14
1.2 Visão geral da doença.....	15
1.3 Fisiopatologia.....	15
1.4 Manifestações clínicas.....	16
1.5 Manifestações extra-articulares.....	18
1.6 Epidemiologia	18
1.7 Impacto da doença	19
1.8 Diagnóstico	21
1.9 Tratamento.....	22
1.10Necessidades médicas não atendidas.....	24
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	26
2.1 Indicação	26
2.2 Posologia e modo de administração.....	26
2.3 Mecanismo de ação.....	27
3 CARACTERÍSTICAS DAS TECNOLOGIAS INCORPORADAS NO SUS.....	28
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
4.1 Questão do estudo	30
4.2 Estratégia de busca.....	31
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	33
4.4 Critérios de qualidade	33
4.5 Resultados da busca	34
4.6 Análise da qualidade da evidência	48
4.7 Outras evidências científicas.....	50
5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO, DE ATS E GUIDELINES MÉDICOS	64
6 METANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA	65

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

6.1	Objetivo.....	65
6.2	Método.....	65
6.3	Resultados	67
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DOS SUS.....	76
7.1	Objetivo.....	76
7.2	população-alvo.....	76
7.3	Horizonte temporal	76
7.4	Perspectiva	76
7.5	Intervenção e comparadores	76
7.6	Taxa de desconto	77
7.7	Desfechos	77
7.8	Modelo econômico.....	77
7.9	Uso de recursos e custos.....	78
7.10	Resultados	80
7.11	Análise de sensibilidade univariada	82
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	83
8.1	População elegível.....	83
8.2	Participação do mercado	85
8.3	Custo de tratamento	88
8.4	Análise de impacto orçamentário	88
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	100
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	101
	ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	103
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	104

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: Com cerca 13,7%, a artrite psoriásica (AP) é a segunda espondiloartropatia mais frequente no Brasil. (38) A condição representa um grande impacto na qualidade de vida das pessoas, uma vez que está associada a um aumento da morbimortalidade cardiovascular, maior frequência de síndrome metabólica e redução da expectativa de vida em relação a população geral. A doença provoca diminuição ou perda da produtividade laboral, contribui para o aumento dos níveis de estresse psicológico e provoca insatisfação geral, tanto pela complexidade da doença quanto pelo tratamento. (84) No geral, a doença provoca impactos clínico e econômico para os doentes, familiares e sistema de saúde. Por meio de PCDT específico, (2) o Ministério da Saúde (MS) oferece cuidado assistencial e tratamento medicamentoso (MMCD sintéticos e biológicos) para os pacientes que se enquadrarem nos critérios de elegibilidade definidos em tal documento. O objetivo deste documento é apresentar as evidências sobre a efetividade, além dos dados econômicos, do tofacitinibe no tratamento da AP moderada a grave.

Tecnologia: O citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato ou a outros MMCD. Deve ser administrado por via oral, com dose recomendada de 5mg 2x/dia, em combinação com MMCD sintéticos convencionais. (48)

Caracterização da tecnologia: O tofacitinibe é um inibidor seletivo, alvo-específico da Janus-kinase (JAK), mais especificamente da JAK1 e JAK3, sendo um medicamento de administração oral, e que, consequentemente, representa um mecanismo de ação diferente dos MMCD biológicos disponíveis atualmente.

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?

Busca e análise das evidências científicas: Dois revisores realizaram buscas até dezembro de 2018 nas principais bases de dados eletrônicas, utilizando os descritores apropriados para cada base, com vistas a localizar estudos que respondessem à pergunta de pesquisa, que foi estruturada na forma PICO. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras ferramentas online. Foram buscadas metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliaram os pacientes com as características definidas

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

na estrutura PICO. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. A qualidade de todos os estudos incluídos foi avaliada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do (MS).

Síntese das informações clínicas (evidências): Foram incluídos resultados de dois estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da AP em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com os MMCD sintéticos (46) ou MMCD biológicos. (47) Ambos os estudos concluíram a favor da eficácia do tofacitinibe 5 mg 2x/dia e 10 mg 2x/dia em relação ao placebo, mostrando melhoras significativas na artrite periférica (desfechos ACR20 e ACR50), na função física (segundo variação a partir do *baseline* no escore HAQ-DI), além dos demais desfechos secundários em três meses, como entesite, dactilite e fadiga. Esses efeitos foram sustentados em avaliações de até 12 meses. Além disso, estes estudos concluíram que o tofacitinibe apresenta perfil de segurança manejável. Esses dois ensaios clínicos foram considerados de alta qualidade metodológica, após a aplicação dos instrumentos de qualidade recomendados pela CONITEC. Esses achados foram corroborados por evidências complementares, também descritas neste documento. (58,59, 61-69)

Síntese da metanálise indireta: Como não há estudos de comparação direta entre tofacitinibe e os biológicos ofertados pelo SUS, desenvolveu-se uma metanálise de comparação indireta entre esses agentes, para uma avaliação comparativa, tanto na falha dos MMCD sintéticos quanto na falha aos biológicos. Pelos parâmetros e desfechos avaliados, pôde-se concluir que há uma similaridade na efetividade do tofacitinibe com os MMCD biológicos, nas duas perspectivas estudadas.

Síntese das informações econômicas: Considerando-se os resultados da metanálise indireta, realizou-se uma análise de custo-minimização entre tofacitinibe e os MMD biológicos ofertados pelo SUS. Verificou-se que o tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento direto por paciente por ano, entre todos os MMCD biológicos. No ano 1, essas diferenças variaram de aproximadamente R\$ 728,00 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 29 mil (em relação ao secuquinumabe 300mg). Para os demais anos, que incluem as doses de manutenção, quando aplicável, a diferença nos custos de tratamento variou de R\$ 728,00 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 22 mil (em relação ao secuquinumabe 300mg). Os resultados da análise de impacto orçamentário mostraram que a incorporação do tofacitinibe gera uma economia significativa nos recursos do MS. No cenário em que o tofacitinibe seria usado após a falha dos MMCD sintéticos (cenário 1), estimou-se uma economia de recursos da ordem de R\$ 1,14 milhão no primeiro ano da incorporação, chegando a uma economia acumulada de R\$ 13 milhões em cinco anos. No cenário em que o tofacitinibe seria

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

usado após a falha dos MMCD biológicos (cenário 2), o impacto no primeiro ano foi de R\$ 26,8 milhões e de R\$ 77,4 milhões no acumulado em cinco anos.

Considerações finais: A Pfizer acredita que o tofacitinibe pode contribuir para aperfeiçoar as ações do SUS em relação ao tratamento da AP moderada a grave. Os aspectos econômicos apresentados são robustos e foram capazes de mostrar uma economia significativa ao orçamento da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, mantendo os benefícios clínicos necessários para o adequado manejo dos pacientes com este agravo. Adicionalmente, ressalta-se que o medicamento possui administração oral, facilitando os aspectos relativos ao armazenamento e transporte, tanto na perspectiva do governo quanto dos usuários.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
AP	Artrite psoríaca
ASQOL	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CPDAI	<i>Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DAREA/DAPSA	<i>Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis</i>
DAS28	<i>Disease Activity Score 28 joints</i>
DAS28-CRP	<i>28-joint Disease Activity Score on the basis of levels of C-reactive protein</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DP	Desvio padrão
DSS	<i>Dactylitis Severity Score</i>
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European medicines agency</i>
EP	Erro padrão
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IV	Intravenosa
JPA	<i>Joint Pain Assessment</i>
LEI	<i>Leeds Enthesitis Index</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDA	<i>Minimal Disease Activity</i>
MCS	Componente mental do SF-36
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MS	Ministério da Saúde
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
NC	Não coletado

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAAP	<i>Patient's Assessment of Arthritis Pain</i>
PASDAS	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>
PASI	Índice de Gravidade da Psoríase por Área
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PCS	Componente físico do SF-36
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PtGA	<i>Patient's Global Assessment</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RS	Revisão sistemática
SC	Subcutânea
SF-36	<i>Medical outcome study short form-36</i>
SF-36 BP	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey body pain domain</i>
SF-36 Q7	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey – question 7</i>
SIGN	<i>Scottish intercollegiate guidelines network</i>
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
STAT	Transdutores de sinal e ativadores da transcrição
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Incidência da artrite psoriática em países da Europa, América do Norte e América do Sul, segundo a revisão sistemática publicada por Catanoso et al., 2012. (28)	18
Tabela 2.	Comparação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde de dois instrumentos em pacientes com artrite psoriática e controles saudáveis, segundo Gökmen et al., 2014. (41)	20
Tabela 3.	Categoria e pontuação do critério CASPAR, de acordo com o PCDT para artrite psoriática do Ministério da Saúde, 2018. (2)	22
Tabela 4.	Características do tofacitinibe, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (48).....	26
Tabela 5.	Questão estruturada no formato PICO para responder à questão de pesquisa sobre o tofacitinibe (XELJANZ®) no tratamento da artrite psoriática moderada a grave em pacientes adultos.....	30
Tabela 6.	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.	32
Tabela 7.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO	32
Tabela 8.	Estudos incluídos na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	35
Tabela 9.	Desfechos primários e secundários* avaliados no ensaio clínico publicado por Mease et al., 2017. (46).....	39
Tabela 10.	Desfechos de segurança avaliados no ensaio clínico conduzido por Mease et al., 2017. (46).....	41
Tabela 11.	Desfechos primários e secundários* definidos no ensaio clínico conduzido por Gladman et al., 2017. (47)	44
Tabela 12.	Características dos eventos adversos ¹ observados no ensaio clínico publicado por Gladman et al., 2017. (47)	47
Tabela 13.	Classificação da qualidade das evidências, considerando os ensaios clínicos incluídos na revisão da literatura para a definição da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite psoriática.	48
Tabela 14.	Resumo dos estudos incluídos para análise da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite psoriática ativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.	49
Tabela 15.	Desfechos avaliados no estudo publicado por Kivitz et al., 2017. (61)	53

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 16. Desfechos do estudo de seguimento prolongado até o mês 24 ¹ , segundo o estudo realizado por Nash et al., 2017. (63).....	55
Tabela 17. Resultados da análise realizada por Ogdie et al., 2017. (64).....	57
Tabela 18. Resultado da eficácia do tofacitinibe e adalimumabe medida por meio das mudanças estruturais, em 12 meses, de acordo com a avaliação realizada por Van Der Heijde et al., 2017. (66).....	59
Tabela 19. Contagem absoluta de linfócitos e contagem do subconjunto de linfócito-mediana (amplitude) em 6 meses, segundo a análise de Burmester et al., 2018. (67).....	60
Tabela 20. Definição dos desfechos incluídos na metanálise indireta dos MMCD biológicos e tofacitinibe para tratamento da artrite psoriaca moderada a grave.	66
Tabela 21. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoriaca em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos.	68
Tabela 22. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoriaca em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD biológicos.....	68
Tabela 23. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoriaca em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos.	74
Tabela 24. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoriaca em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD biológicos.....	74
Tabela 25. Posologia e preço unitário do tofacitinibe e dos MMCD biológicos utilizados para o tratamento da artrite psoriaca ativa moderada a grave.	78
Tabela 26. Posologia e custo unitário dos MMCD sintéticos utilizados na análise de custo-minimização do tofacitinibe para tratamento da artrite psoriaca moderada a grave.	80
Tabela 27. Comparação do custo de tratamento da artrite psoriaca com tofacitinibe e dos MMCD biológicos.....	80
Tabela 28. Diferença do custo anual por paciente da artrite psoriaca entre tofacitinibe e dos MMCD biológicos.....	81
Tabela 29. Diferença percentual do custo anual por paciente da artrite psoriaca entre tofacitinibe e dos MMCD biológicos.	81
Tabela 30. Pacientes com artrite psoriaca e tratados com MMCD biológicos no âmbito do SUS, no período de 2013 a 2017.....	84

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 31. Estimativa do número de pacientes com artrite psoriásica em primeira linha de MMCD biológicos no âmbito do SUS, no período de 2020 a 2024.....	84
Tabela 32. Número de pacientes com artrite psoriásica em uso de MMCD biológicos no âmbito do SUS, após falha do tratamento prévio com MMCD sintéticos, no período de 2013 a 2017.....	85
Tabela 33. Estimativa do número de pacientes com artrite psoriásica a utilizar MMCD biológicos no âmbito do SUS, após falha do tratamento prévio com MMCD sintéticos, no período de 2020 a 2024.	85
Tabela 34. Participação de mercado do cenário de referência (Cenário 1).....	87
Tabela 35. Participação de mercado do cenário projetado (Cenário 1).	87
Tabela 36. Participação de mercado do cenário de referência (Cenário 2).....	88
Tabela 37. Participação de mercado do cenário projetado (Cenário 2).	88
Tabela 38. Análise do impacto orçamentário (Cenário 1) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos MMCD biológicos ofertados atualmente pelo Ministério da Saúde para os pacientes que não responderam aos MMCD sintéticos.	89
Tabela 39. Análise de impacto orçamentário (Cenário 2) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos MMCD biológicos ofertados atualmente pelo Ministério da Saúde para os pacientes que não responderam ao primeiro tratamento com MMCD biológicos.	89
Tabela 40. Resultado da avaliação da qualidade dos estudos clínicos randomizados incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave.	101
Tabela 41. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.	104

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança para responder a pergunta de pesquisa definida previamente..... 35
- Figura 2.** Proporção de pacientes com ACR20 em cada braço do estudo conduzido por Mease et al, 2017. (46)..... 37
- Figura 3.** Proporção de pacientes com ACR20 em cada braço do estudo segundo o ensaio clínico conduzido por Gladman et al., 2017. (47)..... 45
- Figura 4.** Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR50, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS..... 69
- Figura 5.** Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR20, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS..... 70
- Figura 6.** Metanálise dos resultados agrupados para o desfecho ACR70, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS..... 70
- Figura 7.** Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho PASI75, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS..... 71
- Figura 8.** Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR50, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS..... 72
- Figura 9.** Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR20, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS..... 72
- Figura 10.** Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR70, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS..... 73

Figura 11. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho PASI75, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriática moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS..... 73

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

A artrite psoriásica¹ (AP) é uma artropatia inflamatória imunomediada crônica que ocorre em associação à psoríase. (1) Esta doença pertence ao grupo das espondiloartrites, e tem como característica, a sorologia negativa do fator reumatoide, acometendo pele, unhas, articulações periféricas, esqueleto axial, entesites e dactilites. (1, 2) Estudos apontam que a AP pode levar a um aumento no risco de desenvolvimento de diversas doenças como obesidade, doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, doenças oftálmicas autoimunes, osteoporose, doenças inflamatórias intestinais, problemas renais, assim como transtornos depressivos e distúrbios neurológicos e pulmonares. (2-4)

Dada a sua importância no cenário de saúde pública no país, o Ministério da Saúde vem elaborando e atualizando as respectivas recomendações clínicas para este agravo, por meio de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) específico para a AP. O mais recente PCDT, publicado em outubro de 2018 por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 26, (2) apresenta as orientações gerais sobre o diagnóstico, tratamento, monitoramento e organização da rede SUS para o cuidado desses pacientes. Por meio de linhas de cuidado, o PCDT recomenda, como formas de tratamento, medicamentos da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides, MMCD sintéticos (sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina) e MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe).

No seu portfólio de medicamentos inovadores, após intensas pesquisas científicas, a Pfizer desenvolveu e registrou o tofacitinibe (XELJANZ®), inicialmente para tratamento da artrite reumatoide, sendo o primeiro medicamento modificador do curso da doença (MMCD) alvo específico pertencente à classe dos inibidores da família de enzimas denominadas Janus-quinase (JAK). (5) Paralelamente, foram conduzidos novos estudos clínicos específicos para a indicação do medicamento no tratamento, também, da artrite psoriásica, tanto para pacientes não responsivos ou intolerantes aos MMCD sintéticos e/ou biológicos. O resultado desses estudos clínicos adicionais culminou com o registro do tofacitinibe pelo FDA, EMA e ANVISA. (6-8)

¹ Neste documento, foi empregado o termo “artrite psoriásica”, exatamente como utilizado pelo Ministério da Saúde em seu Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para este agravo, apesar da bula do medicamento utilizar o termo “artrite psoriásica”.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Assim, o objetivo deste documento é apresentar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do tofacitinibe (XELJANZ®) no tratamento de pacientes adultos com AP ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos, e as respectivas avaliações econômicas (análise de custo-minimização e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS, destacando-se os seus diferenciais em relação àqueles ofertados atualmente no sistema público de saúde.

Por fim, espera-se que o conjunto dessas informações técnico-científicas possa contribuir com o processo de análise, pela CONITEC, e tomada de decisão pelo Ministério da Saúde, da incorporação do tofacitinibe no SUS, para o tratamento da AP.

1.2 Visão geral da doença

A AP é uma doença musculoesquelética inflamatória, progressiva, erosiva e destrutiva associada à psoríase. (9-11) Por ser muito heterogênea, pode se manifestar como artrite periférica, entesites, dactilites, espondilites e psoríase cutânea e ungueal. (12-14) Mesmo sendo uma doença genética, fatores ambientais, infecciosos e imunogênicos podem favorecer a manifestação da doença. (9)

Apesar da etiologia ser indefinida, a AP é uma doença autoimune poligênica, na qual as citocinas relacionadas aos linfócitos T têm um papel central similar à psoríase. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e TNF- α , IL-1, IL-1B e IL-6 podem ser encontrados na pele e na sinóvia de doentes de AP com envolvimento das articulações periféricas, sendo essas citocinas responsáveis pela elevação de fatores de crescimento celular, espessamento de capilares e pequenas artérias, assim como infiltrados inflamatórios periarticulares. (15, 16)

As principais complicações extra-articulares envolvem o acometimento do tecido cutâneo (psoríase cutânea), ungueal (onicodistrofia), ocular (uveíte anterior), cardiovascular (doença valvar aórtica e aterosclerose), pulmonar (pneumonite intersticial) e renal (amiloidose e nefropatia por depósito de IgA). (2)

1.3 Fisiopatologia

A AP é o resultado de uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais que possui, como consequência, uma resposta imune persistente e autossustentável. A relação entre

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

a psoríase cutânea e a AP é pouco elucidada, pois suas correlações genéticas são tanto compartilhadas, quanto independentes. (17)

Atualmente, duas hipóteses principais são discutidas em relação a fisiopatologia da doença. Uma considera que a AP é uma doença autoimune de mecanismo clássico e a outra pressupõe que é oriunda de uma inflamação no órgão-entese² (18) decorrente de trauma ou estresse físico. (19)

A primeira hipótese consiste na teoria de que a imunopatogênese da AP envolve não somente o mecanismo auto-imune clássico, mas também um fator genético. As células T CD8+ autorreativas promovem uma resposta inflamatória após a ligação com um auto-peptídeo por meio do complexo principal de histocompatibilidade I, justificando as características genéticas e imunológicas da doença, apoiando a hipótese clássica. (19)

A segunda hipótese propõe que a ocorrência de microtraumas induz a secreção de imunomediadores capazes de promover alterações na vascularização das enteses, levando a uma inflamação clinicamente significativa das articulações e desenvolvimento de espondiloartropatia ou de artrite psoriaca. (19)

1.4 Manifestações clínicas

A AP, geralmente, apresenta sinais clássicos relacionados a inflamação das articulações como inchaço, eritema e calor. No primeiro momento da doença, é recorrente o aparecimento de algumas articulações em um padrão assimétrico. Posteriormente, com o passar do tempo, a deformidade articular se desenvolve de forma gradual, envolvendo um maior número de articulações. O último estágio dessa manifestação é caracterizado por uma tendência poliarticular mais simétrica. (20, 21)

A AP pode se manifestar em cinco formas diferentes, sendo elas: artrite simétrica, artrite assimétrica oligoarticular, interfalangeal predominantemente distal, espondilite e artrite mutilante (Quadro 1). (22) A sobreposição dos subtipos de AP pode acometer o paciente portador dessa condição.

² Um órgão-entese compreende a região onde um tendão, um ligamento ou uma cápsula articular se liga ao osso e as fibrocartilagens nas paredes adjacentes. (18)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Quadro 1. Classificação da artrite psoriásica. Adaptado de *Arthritis Foundation*, 2017. (22)

Subtipos	Características
Artrite simétrica	<ul style="list-style-type: none">• Ocorre em 25% a 70% dos pacientes com AP• Afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés• Acometimento dos joelhos e cotovelos fazem parte da evolução do quadro• Ocorre nas mesmas articulações de ambos os lados do corpo• Dificuldade de diferenciar da artrite reumatoide
Artrite assimétrica oligoarticular	<ul style="list-style-type: none">• Ocorre em 16% a 70% dos pacientes com AP• Pode ocorrer em qualquer articulação• Não necessariamente acomete as mesmas articulações de forma simétrica
Interfalangeal predominante distal	<ul style="list-style-type: none">• Acomete de 5% a 10% dos pacientes com AP• Causa inflamação e rigidez próximo das extremidades dos dedos das mãos e dos pés• Presença de alterações no aspecto das unhas dos pés e das mãos como pontos, manchas brancas e elevação do leito ungueal• Pode ser confundido com osteoartrite
Espondilite	<ul style="list-style-type: none">• Afeta de 5% a 37% dos pacientes com AP• Causa dor e rigidez na coluna vertebral
Artrite mutilante	<ul style="list-style-type: none">• Forma mais grave• Afeta menos de 5% dos pacientes com AP• Causa deformidades nas pequenas articulações nas extremidades dos dedos das mãos e dos pés• Provoca dor no pescoço e na lombar• Perda óssea nas articulações pode encurtar os dedos acometidos

AP: artrite psoriásica.

A entesite e dactilite também são elementos clínicos importantes da AP. A entesite – localizada em sítios anatômicos onde tendões, ligamentos ou fibras capsulares das articulações se inserem na estrutura óssea – acomete, principalmente, estruturas como fáscia plantar, tendão de Aquiles e anexos ligamentares às costelas, coluna vertebral e pelve. Já a dactilite é caracterizada por ser a combinação da entesite presente em ligamentos e tendões com a sinovite acometendo todo o dedo. (20)

Adicionalmente, a AP pode se manifestar como axial e/ou periférica, com ou sem presença de tenossinovite, dactilite e entesite. Na AP periférica, há envolvimento das articulações periféricas, que é altamente variável, apresentando mudanças ao longo do tempo. Pode acometer articulações menores dos pés e das mãos e articulações maiores. Pode-se observar um padrão de poliartrite simétrica nas mãos; entretanto, a poli ou oligoartrite assimétrica é mais comum. Entesite e dactilite são observadas com frequência na AP periférica e podem estar acompanhadas de outras manifestações. Por ser uma doença dentro do espectro das espondiloartrites, a AP

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

também pode se apresentar como doença axial. Nesta manifestação, há inflamação das articulações sacroilíacas e/ou da coluna vertebral. (23)

1.5 Manifestações extra-articulares

Na AP, a inflamação não fica limitada às articulações e tecidos subjacentes, podendo ser sistêmica. (24) As manifestações extra-articulares mais comuns são as intestinais (33,16%), as oftalmológicas (32,63%), as cardiovasculares (28,42%), as urogenitais (25,79%), as cutâneas (8,42%, exceto psoríase), as pulmonares (1,05%) e as renais (0,53%). (25) Outras manifestações extra-articulares reportadas em pacientes com AP são: osteoporose, fibromialgia, depressão e doença hepática gordurosa não-alcoólica. (26)

Em estudo conduzido no Brasil, observou-se baixa prevalência de manifestações extra-articulares em pacientes com espondiloartrites, inclusive com AP. A frequência de manifestações cardíacas, renais, pulmonares e neurológicas em pacientes com AP foi de 0,7%, 0,4%, 0,1% e 0,2%, respectivamente. (27)

1.6 Epidemiologia

A incidência de AP na população geral, segundo Ogdie *et al.*, 2015 (14) varia de 3,6 a 7,2 casos por 100.000 pessoas-ano. Adicionalmente, uma revisão sistemática elaborada por Catanoso *et al.*, 2012 (28) reuniu dados da incidência de AP em diversos países da Europa, América do Norte e América do Sul, mostrando uma incidência anual que variou de 3,02 a 23,1 casos por 100 mil pessoas (Tabela 1).

Tabela 1. Incidência da artrite psoriásica em países da Europa, América do Norte e América do Sul, segundo a revisão sistemática publicada por Catanoso *et al.*, 2012. (28)

País	Incidência anual Casos/100.000 (IC 95%)
Grécia (2003)	3,02 (1,55-4,49)
Finlândia (2003)	23,1 (13,2-37,5)
Dinamarca (2008)	6 (3-11)
Noruega (2009)	6,9 (3,5-11,7)
República Tcheca (2010)	3,6 (1,4-7,6)
Estados Unidos (2009)	7,2 (6,0-8,4)
Argentina (2011)	6,26 (4,2-8,3)

IC: intervalo de confiança.

Estima-se que a prevalência global da AP varie entre 0,04% a 0,1%, (2) sendo maior em pacientes diagnosticados com psoríase, podendo variar entre 6% a 41%. (29-33) De fato, o

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

número de pacientes com AP na população geral ou com psoríase pode variar dependendo da definição utilizada, região geográfica avaliada e prevalência local de psoríase. (9, 14) Alguns estudos demonstraram que a sua prevalência variou de 0,001% no Japão a 0,42% na Itália, apresentando maior prevalência da Europa. (34, 35)

No Brasil, uma coorte conduzida por Ranza *et al.*, 2015 (36) avaliou a prevalência da AP em pacientes com psoríase. No total de 524 pacientes acompanhados, 175 (33%) foram diagnosticados com AP, dos quais 49% foram identificados precocemente por um reumatologista. Em outro estudo elaborado por Gutierrez-Avila *et al.*, 2018 (37) que avaliou a prevalência de AP em pacientes com psoríase de três países da América Latina (Brasil, Chile e Colômbia), a prevalência média no Brasil em pacientes com psoríase foi de 49%.

Adicionalmente, a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente no Brasil, apresentando uma prevalência de 13,7% no que diz respeito às espondiloartrites. Foi observado, também, uma maior predominância em pacientes masculinos (59% *versus* 41%) e da manifestação periférica da doença. (38)

1.7 Impacto da doença

A AP é uma doença inflamatória progressiva crônica que leva a desfechos ruins em longo prazo, caracterizados pela progressão da doença, baixa qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), aumento da incapacidade, ocorrência de comorbidades e elevado impacto econômico. (11, 39)

O curso clínico da AP não é definido e pode variar de uma doença leve e não destrutiva até a artrite erosiva e deformante. A forma mais grave da doença é observada em 40-60% dos pacientes. Quando não tratados, pacientes com AP apresentam inflamação persistente, dano progressivo das articulações, limitações físicas graves, incapacidade e aumento da mortalidade. (11)

Por levar à incapacidade física e afetar, assim, a capacidade de autocuidado e realização das atividades diárias, a AP apresenta escores de QVRS menores do que pacientes saudáveis e do que pacientes com outras artrites inflamatórias, sendo o domínio físico o mais impactado. Além disso, a atividade da doença parece ter um importante impacto na qualidade de vida, assim como as manifestações na pele que afetam negativamente o aspecto social, podendo levar ao constrangimento, imagem corporal negativa e depressão. (11, 40)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

O impacto negativo da AP na QVRS foi mostrado por Gökmen *et al.*, 2014, (41) em um estudo transversal que comparou 37 pacientes com AP com 30 controles saudáveis. Os resultados para o instrumento *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) mostraram que os domínios capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade e aspectos emocionais foram significativamente menores entre os pacientes com AP do que os controles saudáveis ($p \leq 0,020$). Já para o *Nottingham Health Profile* (NHP) os domínios relacionados a dor, atividade física, cansaço, e isolamento social foram significativamente maiores nos pacientes com AP do que nos controles ($p \leq 0,021$), evidenciando o impacto da doença nestes domínios (Tabela 2). (41)

Tabela 2. Comparação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde de dois instrumentos em pacientes com artrite psoriásica e controles saudáveis, segundo Gökmen *et al.*, 2014. (41)

	Pacientes com AP (N= 37)	Controles saudáveis (N= 30)	p-valor
SF-36			
Capacidade Funcional	60,8 (DP, 28,5)	77,0 (DP, 27,8)	0,020
Aspectos Físicos	31,7 (DP, 37,5)	81,8 (DP, 30,7)	0,001
Dor	52,6 (DP, 24,2)	68,0 (DP, 23,3)	0,010
Estado Geral da Saúde	43,1 (DP, 21,0)	70,8 (DP, 18,1)	0,001
Vitalidade	47,8 (DP, 15,4)	67,5 (DP, 16,3)	0,001
Aspectos Sociais	67,5 (DP, 23,8)	76,6 (DP, 18,1)	0,090
Aspectos Emocionais	38,7 (DP, 44,7)	78,9 (DP, 32,1)	0,001
Saúde mental	63,0 (DP, 19,8)	70,2 (DP, 16,2)	0,110
NHP			
Dor	42,5 (DP, 37,1)	16,9 (DP, 26,4)	0,003
Atividade física	25,9 (DP, 24,8)	12,3 (DP, 19,2)	0,008
Cansaço	49,9 (DP, 41,4)	20,7 (DP, 32,6)	0,002
Sono	34,3 (DP, 29,7)	25,2 (DP, 31,2)	0,200
Isolamento social	16,0 (DP, 25,2)	5,65 (DP, 16,6)	0,021
Reação emocional	29,5 (DP, 33,2)	16,3 (DP, 22,5)	0,053

AP: artrite psoriásica; DP: desvio padrão; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*; NHP: *Nottingham Health Profile*.

Com relação ao impacto econômico, a AP é uma doença associada a custos importantes. Os custos diretos médicos anuais desta doença, por paciente, variaram de USD 4.008 na Hungria a USD 5.646 nos Estados Unidos, sendo as hospitalizações responsáveis por cerca de 60% dos custos diretos. Os custos indiretos são responsáveis por 52-72% dos custos totais com AP; e tanto custos diretos quanto indiretos aumentam com a piora da capacidade física e aumento da atividade da doença. (11)

Por promover grande incapacidade, a AP impacta negativamente na produtividade. Em geral, a proporção de pacientes diagnosticados com esta doença e que estão empregados é menor que a população geral. (42) Em estudo conduzido entre 2010 e 2013 nos Estados Unidos,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

pacientes com AP apresentaram uma redução na produtividade no trabalho em 6,7% (DP=5,3%) quando comparado aos funcionários sem limitações. (43) No Reino Unido, as frequências de absenteísmo, presenteísmo e perda de produtividade para pacientes com AP são de 14% (DP=29,0), 39% (DP=27,2), e 46% (SP=30,4), respectivamente. Além disso, o desemprego destes pacientes parece estar associado a idade avançada, duração da doença de 2-5 anos e capacidade física piorada. (44)

1.8 Diagnóstico

De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde para a AP, (2) não estão disponíveis exames laboratoriais específicos para diagnóstico da doença, sendo o teste do fator reumatoide negativo, um dos indicadores importantes.

Alguns aspectos relacionados com as lesões ocasionadas pela AP podem ser observados por exames de imagem, como a radiografia simples, ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada ou cintilografia óssea, e possuem o intuito de contribuir para a definição do diagnóstico de anomalias características da doença, como alterações do esqueleto axial, entesites, dactilites e sinovites (Quadro 2). (2)

Quadro 2. Classificação das doenças inflamatórias articulares utilizadas para diagnóstico da artrite psoriásica e suas respectivas manifestações clínicas, de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde, 2018. (2)

Anomalia características	Manifestações
Artrite periférica	<ul style="list-style-type: none"> Dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou alterações radiológicas, independentemente do método utilizado (radiografia, USG, TC ou RM).
Artrite axial	<ul style="list-style-type: none"> Acometimento de qualquer região da coluna, com mais de três meses de evolução, que melhora com a prática de exercício físico e sem alívio da dor com o repouso; ou acometimento de articulação sacroilíaca confirmado por radiografia simples (com sacroileíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3-4) ou RM com edema de medula óssea.
Entesite	<ul style="list-style-type: none"> Dor e presença de edema na região da enteses ou alterações em exames de imagem (radiografia simples, US, TC ou RM).

USG: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

O citado PCDT do MS ainda recomenda os critérios do *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) como o de maior acurácia e facilidade de aplicação, dentro os disponíveis. De acordo com esses critérios, o paciente será considerado com AP na presença de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e três ou mais pontos das categorias apresentadas na Tabela 3. (2)

Tabela 3. Categoria e pontuação do critério CASPAR, de acordo com o PCDT para artrite psoriática do Ministério da Saúde, 2018. (2)

Categoria	Pontuação
Psoríase atual	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase	1
Distrofia cutânea psoriática típica	1
Fator reumatoide negativo	1
História de dactilite ou dactilite atual (registrado por reumatologista)	1
Formação óssea justa-articular à radiografia simples	1

CASPAR: *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*

Para avaliação da atividade da doença, são recomendados:

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

1.9 Tratamento

De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde, (2) atualizado em outubro de 2018, o tratamento da AP pode ser dividido em não-medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso consiste no controle de fatores que podem aumentar os riscos em pacientes com essa condição, como doenças cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, hiperdislipidemias e distúrbios pulmonares. O controle desses fatores deve ser realizado a partir da adesão a condutas importantes, como abandono do tabagismo e outras drogas ilícitas, diminuição no consumo de álcool, prática de exercícios físicos com supervisão profissional e perda de peso.

O tratamento medicamentoso tem como objetivo, a remissão ou controle da atividade da doença para evitar, conseqüentemente, a perda da capacidade funcional e melhorar

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, no âmbito da assistência farmacêutica, o referido PCDT recomenda medicamentos das seguintes classes terapêuticas:

- **AINEs:** Ibuprofeno e naproxeno
- **Glicocorticoides:** Prednisona e prednisolona
- **MMCD sintéticos:** Sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina
- **MMCD biológicos:** Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe

O referido PCDT recomenda que, para os pacientes que se enquadrarem nos critérios de elegibilidade previamente definidos, o cuidado medicamentoso deve ocorrer na forma de linhas de tratamento, de acordo com a manifestação musculoesquelética predominante: AP periférica (artrite, entesite ou dactilite) e AP axial. (2)

O Quadro abaixo mostra, de forma resumida, as linhas de tratamento definidas pelo PCDT da AP do Ministério da Saúde.

Quadro 3. Síntese do algoritmo de tratamento da artrite psoriásica, de acordo com o PCDT publicado pelo Ministério da Saúde, em 2018. (2)

Manifestação da AP	Linha de tratamento*	Classe de medicamento
AP periférica	1ª linha	AINEs
	2ª linha	MMCD sintético
	3ª linha	MMCD biológico
AP axial	1ª linha	AINEs
	2ª linha	MMCD biológico

AP: artrite psoriásica, AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; MMCD: medicamento modificador do curso da doença
* O PCDT define as condições e critérios para a mudança de linhas de tratamento que não foram descritas aqui

Com relação ao secuquinumabe (MMCD biológico), conforme a Portaria SCTIE nº 1 de 18 de janeiro de 2019, seu uso é destinado para pacientes adultos com resposta inadequada a MMCD sintéticos e biológicos ou em caso de intolerância aos MMCD biológicos. (45)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

1.10 Necessidades médicas não atendidas

Ao mesmo tempo em que reconhece os avanços proporcionados pelo Ministério da Saúde em relação ao tratamento da AP no âmbito do SUS, a Pfizer entende que há espaço para avanços e aprimoramentos, tanto na perspectiva do próprio sistema de saúde, quanto dos pacientes e seus familiares. Por isso, a empresa apresenta a proposta de incorporação do tofacitinibe (XELJANZ®), especificamente para tratamento deste agravo, visto que o medicamento já está incorporado no SUS para o tratamento da AR. (2, 5)

O tofacitinibe pertence à classe dos inibidores seletivos da família de enzimas denominada janus-quinase (JAK), especialmente a JAK1 e JAK3, e que possui registro no Brasil para utilização, no tratamento da AP, tanto após falha aos MMCD sintéticos quanto aos MMCD biológicos. As principais características do tratamento da AP com o tofacitinibe, são as seguintes:

- a) As evidências apresentadas neste documento (46, 47) mostram que o tofacitinibe apresenta um adequado padrão de eficácia e segurança, quando comparado com placebo;
- b) A avaliação de comparação indireta (desenvolvida e apresentada neste documento) mostrou que o tofacitinibe apresenta equivalência de efetividade e segurança em relação aos MMCD biológicos, tanto em pacientes que falharam ao tratamento com MMCD sintéticos, quanto aqueles que falharam aos biológicos;
- c) A análise de impacto orçamentário mostrou que a incorporação do tofacitinibe proporciona economia para o sistema de saúde, principalmente, por apresentar menor custo de tratamento em relação a todos os MMCD biológicos ofertados pelo SUS atualmente, como mostrado na análise de custo-minimização.

Do ponto de vista específico das suas características, o tofacitinibe apresenta as seguintes vantagens em relação aos MMCD biológicos:

- a) Melhor comodidade posológica em relação aos MMCD biológicos, visto se tratar de medicamento com administração oral, duas vezes ao dia apenas. Esse fato pode melhorar a adesão e, conseqüentemente, contribuir para o alcance da meta terapêutica (remissão da doença);
- b) Por ser sintético, não necessita de cadeia fria, proporcionando maior facilidade de armazenamento, transporte e acondicionamento, resultando em economia dos

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

recursos financeiros envolvidos nesse processo, tanto para o Ministério da Saúde quanto para os estados.

Assim, diante destes argumentos, todos corroborados e justificados ao longo desta solicitação de incorporação, a Pfizer entende que há uma necessidade ainda não atendida, e que poder ser preenchida com a incorporação (ou ampliação de uso) do tofacitinibe para o tratamento da AP.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O tofacitinibe (XELJANZ®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento da artrite psoriaca ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.

As principais características do tofacitinibe, de acordo com as informações presentes na bula oficial, (48) estão mostradas na Tabela 4.

Tabela 4. Características do tofacitinibe, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (48)

Apresentação	Citrato de tofacitinibe 5mg em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos.
Via de administração	Oral
Uso	Adulto
Composição	Cada comprimido revestido contém 8,078 mg de citrato de tofacitinibe equivalente a 5 mg de tofacitinibe.
Excipientes	Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e Opadry® II branco (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina).

2.1 Indicação

O tofacitinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriaca ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato ou a outros MMCD. (48)

O medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) em 2012 e 2017, respectivamente. (6, 7) No Brasil, em 2014, o medicamento foi registrado para tratamento da AR (5) e, em 2018, para tratamento da AP. (8) Além dessas indicações, em abril de 2019, o medicamento teve a aprovação na ANVISA para tratamento da retocolite ulcerativa. (49)

2.2 Posologia e modo de administração

O tofacitinibe (XELJANZ®) deve ser administrado por via oral, com dose recomendada de 5 mg duas vezes ao dia, em combinação com MMCD sintéticos convencionais. (48)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

2.3 Mecanismo de ação

O tofacitinibe (XELJANZ®) é um inibidor seletivo e reversível da família das JAK quinases, apresentando alto grau de seletividade contra outras quinases presentes no genoma humano. O tofacitinibe é capaz de inibir JAK1, JAK2, JAK3, e em um grau menor, tirosina quinase 2 (TYK2). Quando as JAK quinases 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.

Ao inibir a JAK1 e JAK3, o tofacitinibe bloqueia a sinalização por meio dos receptores que contêm cadeia gama comum para diversas citocinas, o que inclui a IL-2, -4, -7, -9, -15, e -21. Tais citocinas tem papel essencial para ativação, proliferação e função de linfócitos. Assim, quando sua sinalização é inibida, pode haver modulação de diversos aspectos da resposta imunológica. Além disso, haverá atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias adicionais como resultado da inibição da JAK1. Em exposições maiores, a inibição da sinalização de eritropoietina pode ocorrer através da inibição da sinalização da JAK2. (48)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

3 CARACTERÍSTICAS DAS TECNOLOGIAS INCORPORADAS NO SUS

As principais classes terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com AP são os MMCD sintéticos e biológicos (como anti-TNFs, inibidores de interleucina e inibidor de células T). Os sintéticos podem ainda ser divididos em convencionais (como metotrexato, sulfassalazina, leflunomida e ciclosporina) e sintéticos alvo-específico (como o tofacitinibe). (50)

A descontinuação do tratamento ou a troca entre as diferentes classes terapêuticas parece ser um tópico relevante na terapia da AP, sendo que, inclusive, o próprio PCDT do MS define as regras e condições para as possíveis substituições. De fato, pacientes que iniciam o tratamento com estas classes terapêuticas não permanecem em terapia por muito tempo, (51-53) sendo que as mudanças são devido, principalmente, a falta de efetividade para controlar os sintomas e reduzir a progressão a doença e questões relacionadas à tolerabilidade ou a ocorrência de eventos adversos. (52, 54)

Além disso, de uma forma geral, medicamentos injetáveis como os MMCD biológicos apresentam menor preferência dos pacientes em relação aqueles administrados por via oral, além de apresentarem maior risco de eventos adversos, dor no local de aplicação, e necessidade de profissional para aplicação. (55, 56)

Os pacientes com AP também apresentam preocupações relacionadas à carga relacionada ao tratamento da doença e demandam novas opções terapêuticas de maior rapidez de efeito e controle da doença. Em estudo conduzido por Lebwohl *et al.*, 2014, (57) 46% dos pacientes com AP concordaram que as terapias atualmente disponíveis para AP e psoríase podem ser piores que a própria doença. A maioria dos pacientes (85%-90%) demanda novos e melhores tratamentos. (54, 57)

Diante deste cenário, o Quadro abaixo mostra, resumidamente, as características dos MMCD biológicos no tratamento da AP, no sentido de mostrar que um medicamento oral alvo-específico como o tofacitinibe, pode contribuir para o aperfeiçoamento dos tratamentos ofertados no SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Quadro 4. Características dos MMCD biológicos ofertados pelo SUS para o tratamento da artrite psoriásica.

Fármaco	Tipo de anticorpo	Dose	Via	Intervalo*	ContraIndicação
Adalimumabe	Monoclonal humano recombinante do tipo IgG1	40mg	SC	A cada duas semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto; • Pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves (sepse e infecções oportunistas).
Etanercepte	Proteína recombinante de fusão do receptor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano	50mg	SC	A cada semana (máximo de 4 vezes/mês)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao etanercepte ou componentes da formulação do produto; • Pacientes com septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia.
Infliximabe	Monoclonal quimérico humano-murino	5 mg/kg	IV	Nas semanas 0, 2 e 6, e, depois, a cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas; • Pacientes com infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; • Pacientes com insuficiência cardíaca moderada ou grave (doses de infliximabe maiores que 5 mg/kg).
Golimumabe	Monoclonal humano do tipo IgG1Kappa	50 mg	SC	Uma vez por mês	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
Secuquinumabe	Anticorpo IgG1 totalmente humano	150 mg 300 mg**	SC SC	Uma vez a cada quatro semanas Uma vez a cada quatro semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

SC: subcutânea; IV: intravenosa; MMCD: medicamento modificador do curso da doença

* Considerando a dose de manutenção

** Para os pacientes que usaram anteriormente medicamento anti-TNF ou pacientes com artrite psoriásica moderada a grave concomitante

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO para responder à questão de pesquisa sobre o tofacitinibe (XELJANZ®) no tratamento da artrite psoriásica moderada a grave em pacientes adultos.

P - População	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos
I - Intervenção	Tofacitinibe associado com MMCD sintéticos convencionais
C - Comparação	MMCD biológicos atualmente ofertados pelos SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe) ou placebo
O - Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho 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?

4.1.1 Intervenção

Tofacitinibe em combinação com MMCD sintéticos.

4.1.2 População

Pacientes adultos diagnosticados com AP ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos ofertados atualmente pelo SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

4.1.3 Comparação

A eficácia e segurança do tofacitinibe na indicação proposta foi comparada com placebo ou MMCD biológicos ofertados pelos SUS, quais sejam:

- a) Adalimumabe: 40 mg em seringa preenchida
- b) Etanercepte: 25 mg e 50 mg em frasco ou seringa preenchida
- c) Infliximabe: 10 mg/ml em frasco-ampola de 10 ml
- d) Golimumabe: 50 mg/ml em seringa preenchida
- e) Secuquinumabe: 150 mg/ml em seringa preenchida

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Foram realizadas buscas por estudos que avaliaram a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento de pacientes com AP ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos ofertados pelo SUS. As buscas eletrônicas foram realizadas até dezembro de 2018 nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

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

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, foram utilizadas palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("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")	("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")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Arthritis, Psoriatic " OR "Artritis Psoriásica" OR "Artrite Psoriásica")	("tofacitinib" OR "Xeljanz")	-
CRD	(Psoriatic arthritis)	(tofacitinib OR Xeljanz)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Psoriatic arthritis)	(tofacitinib OR Xeljanz)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; RS: *Revisão sistemática*; ECR: *Ensaio clínico randomizado*.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

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

.PUBMED
<p>▪ BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS</p> <p>((("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</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 18 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Arthritis, Psoriatic " OR "Artritis Psoriásica" OR "Artrite Psoriásica") AND ("tofacitinib" OR "Xeljanz"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Arthritis, Psoriatic) AND (tofacitinib OR Xeljanz)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

(<https://www.cochraneilibrary.com/advanced-search/mesh-0>)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) 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;
- Comparação direta ou indireta com os MMCD biológicos ofertados pelos SUS ou placebo, para desfechos de eficácia e segurança.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de 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.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (58) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, (58) o Ministério da Saúde sugere a ponderação de múltiplos aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Estes aspectos estão definidos no fluxograma da referida Diretriz e foi utilizado para a avaliação da qualidade da evidência disponível para o tofacitinibe.

4.5 Resultados da busca

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, foram localizadas 38 citações (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 18 citações para leitura na íntegra. Dessas, duas foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 1, Tabela 8).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados na Tabela 14. com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 3).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão estão apresentados no Anexo 4.

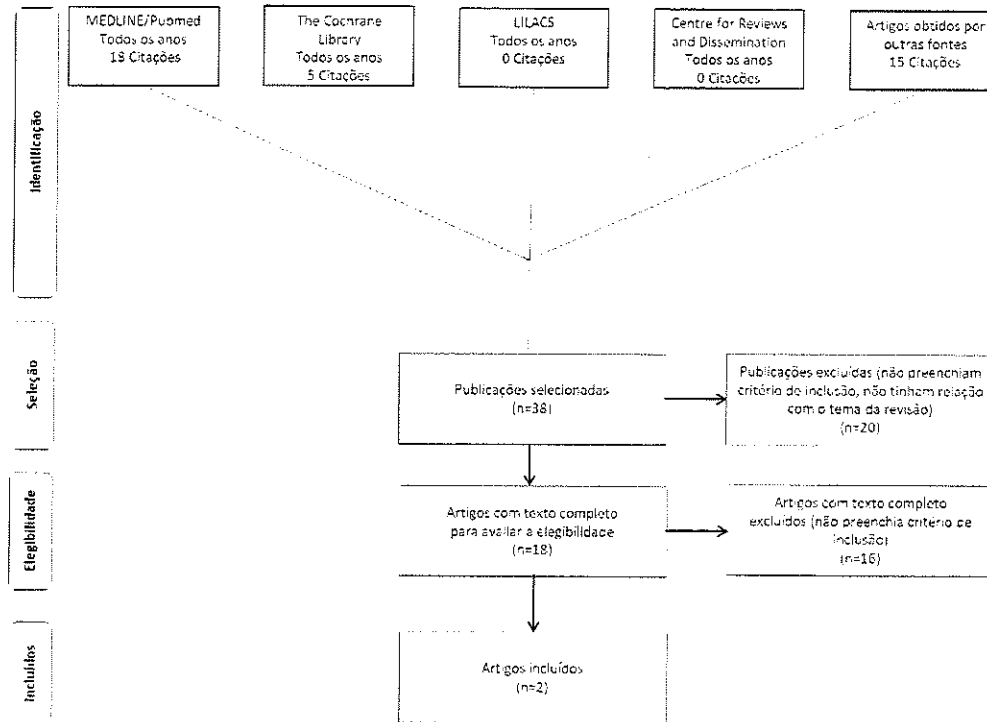


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança para responder a pergunta de pesquisa definida previamente.

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

Tabela 8. Estudos incluídos na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Mease <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2017	(46)
Gladman <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2017	(47)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

A) Pacientes previamente tratados com MMCD sintético

Mease *et al.*, 2017, estudo OPAL Broaden (46)

Mease *et al.*, 2017 (46) conduziram um ECR multicêntrico e duplo cego com o objetivo de avaliar a eficácia do tofacitinibe em relação ao placebo e a um controle ativo em pacientes com AP ativa que tiveram resposta inadequada a tratamento prévio com pelo menos um MMCD sintético.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Foram considerados elegíveis pacientes com idade ≥ 18 anos, que receberam diagnóstico de AP pelo menos 6 meses antes do início do estudo, que preencheram o critério de CASPAR, com resposta inadequada a pelo menos um MMCD sintético e que não receberam tratamento prévio com MMCD biológico da classe dos anti-TNF.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:2:2:1:1 para administração de tofacitinibe 5mg por via oral 2x/dia, tofacitinibe 10 mg por via oral 2x/dia, adalimumabe 40 mg por via subcutânea a cada duas semanas, placebo durante três meses e depois tofacitinibe 5mg 2x/dia, placebo durante três meses e depois tofacitinibe 10mg 2x/dia. Todos os pacientes receberam tratamento com MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida) durante o estudo.

Os dois desfechos primários em três meses foram proporção de pacientes que alcançou reposta ACR20 e mudança a partir do *baseline* no escore HAQ-DI. Foram considerados como desfechos secundários, a proporção de pacientes que alcançou ACR50 e ACR70, resposta PASI75 ou mais em relação ao *baseline* e pacientes que alcançaram o *Psoriatic Arthritis Response Criteria*. Para pacientes com entesite ou dactilite no *baseline*, também foram avaliadas melhoras dos escores DSS, LEI e *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis index score*. A proporção de pacientes com atividade mínima da doença e o DAS-PCR também foi avaliada como desfechos secundários. Desfechos reportados pelo paciente incluíram SF-36, FACIT-F e EQ-5D. Também foi avaliada a progressão radiográfica (nos pés e nas mãos) segundo escore Sharp modificado, além dos aspectos relativos à segurança.

Foram incluídos 107 pacientes no braço tofacitinibe 5mg 2x/dia, 104 no braço tofacitinibe 10mg 2x/dia, 106 no grupo adalimumabe, 52 no braço placebo-tofacitinibe 5mg 2x/dia e 53 no braço placebo-tofacitinibe 10mg 2x/dia. As características demográficas e clínicas no *baseline* foram similares entre os grupos, exceto pelo número médio de articulações edemaciadas e média do escore LEI que foram menores no grupo adalimumabe que nos demais; e uso de glicocorticoide que foi menor nos pacientes do grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia que nos outros grupos.

A Tabela 9 resume os resultados dos desfechos de eficácia. Em três meses, as proporções de pacientes que alcançou resposta ACR20 foi de 50%, 61% e 33% nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia e placebo (valor de $p=0,01$ para a comparação tofacitinibe 5mg 2x/dia *versus* placebo; valor de $p<0,001$ para a comparação tofacitinibe 10mg 2x/dia *versus* placebo), respectivamente. Já a variação média do escore HAQ-DI a partir do

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

baseline foi de -0,35 para o grupo tofacitinibe 5mg 2x/dia, -0,40 para o grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia, comparado com -0,18 para o grupo placebo (valor de $p=0,006$ para a comparação tofacitinibe 5mg 2x/dia versus placebo; valor de $p<0,001$ para a comparação tofacitinibe 10mg 2x/dia versus placebo). Para adalimumabe, a proporção de pacientes que atingiu ACR20 foi de 52%, enquanto que a variação média do escore HAQ-DI foi de -0,38.

Já na semana dois, as taxas de resposta ACR20 para pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia foram significativamente maiores que as observadas para o placebo (valor de $p<0,001$ para ambas as doses) (Figura 2).

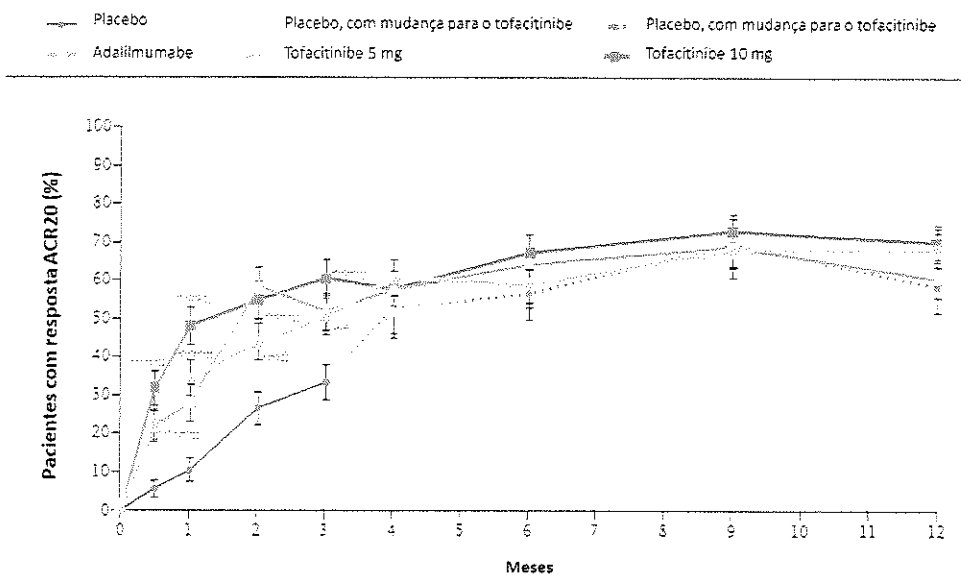


Figura 2. Proporção de pacientes com ACR20 em cada braço do estudo conduzido por Mease et al, 2017. (46)

*p-valor não ajustado $\leq 0,05$; **p-valor não ajustado $< 0,01$; ***p-valor não ajustado $< 0,001$; †p-valores $\leq 0,05$ para a comparação com placebo para o erro tipo I, de acordo com o teste *step-down*. ‡ p-valor $\leq 0,05$ de acordo com o teste *step-down* para erro tipo I para resposta do ACR20 ao longo do tempo.

No terceiro mês, ocorreu uma redução (indicando melhora clínica) no escore HAQ-DI maior ou igual a diferença mínima clinicamente importante em 53%, 55%, 31% e 53% dos pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia, placebo e adalimumabe, respectivamente. No mesmo período, as taxas de resposta ACR50, ACR70 e PASI75 foram significativamente maiores nos grupos tratados com tofacitinibe do que no placebo, conforme Tabela 9. Também foi observada uma redução significativamente maior no escore LEI no grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia em relação ao grupo placebo (valor de $p<0,001$). Tofacitinibe

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

10mg 2x/dia apresentou resultados numericamente maiores que o adalimumabe para ACR 50, PASI 75 e escore LEI (Tabela 9).

A média dos mínimos quadrados do DAS-PCR em três meses foi similar dentre os grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia e adalimumabe, com reduções maiores do que no grupo placebo. Em 12 meses, os valores de todos os grupos foram similares, independente do tratamento prévio (Tabela 9).

As direções do DSS, FACIT-F e SF-36 foram as mesmas dos desfechos principais, favorecendo o grupo tofacitinibe em relação ao placebo na avaliação em três meses (Tabela 9).

As variações em relação ao *baseline* para os desfechos secundários ao longo de 12 meses foram numericamente similares ao observado em três meses; porém, não puderam ser comparadas ao placebo devido à troca para tofacitinibe no mês três.

O percentual de pacientes que alcançou o *Psoriatic Arthritis Response Criteria* em três meses foi de 44,8% para placebo, 51,4% tofacitinibe 5mg 2x/dia, 70,2% tofacitinibe 10mg 2x/dia e 61,3% adalimumabe. Em 12 meses, os resultados foram de 75% no grupo placebo-tofacitinibe 5mg 2x/dia, 62,3% no grupo placebo-tofacitinibe 10mg 2x/dia, 64,5% naqueles tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia, 73,1% no grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia e 65,1% no grupo adalimumabe.

Por fim, no mês 12, foi observada uma variação média mínima no escore Sharp a partir da *baseline* em todos os grupos avaliados, incluindo nos pacientes que passaram do placebo para o tofacitinibe a partir do mês três (Tabela 9).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 9. Desfechos primários e secundários* avaliados no ensaio clínico publicado por Mease et al., 2017. (46)

Variável	Em três meses				Em doze meses				
	Placebo (N=105)	Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=107)	Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=104)	Adalimumabe (N=106)	Placebo+ Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=52)	Placebo+ Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=53)	Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=107)	Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=104)	Adalimumabe (N=106)
Desfechos primários									
ACR20 – N (%)	35 (33)	54 (50) ^{1,2}	63 (61) ^{2,3}	55 (52)	35 (67)	31 (58)	73 (68)	73 (70)	64 (60)
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore HAQ-DI [N de pacientes com dados disponíveis]	-0,18±0,05 [102]	-0,35±0,05 [103] ^{2,4}	-0,40±0,05 [103] ^{2,3}	-0,38±0,05 [101]	-0,41±0,08 [44]	-0,46±0,008 [44]	-0,54±0,05 [96]	-0,51±0,05 [96]	-0,45±0,05 [94]
Desfechos secundários									
PAS175 – N/N total (%)	12/82 (15)	35/82 (43) ^{2,3}	31/70 (44) ^{2,3}	30/77 (39)	15/42 (36)	21/40 (52)	46/82 (56)	47/70 (67)	43/77 (56)
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore LEI [N de pacientes com dados disponíveis]	-0,4±0,2 [63]	-0,8±0,2 [70]	-1,5±0,2 [63] ^{2,3}	-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]
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore DSS [N de pacientes com dados disponíveis]	-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]
Varição a partir da <i>baseline</i> no escore físico do SF-36 [N de pacientes com dados disponíveis]	2,1±0,9 [109]	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]
Varição a partir da <i>baseline</i> no escore FACIT-F [N de pacientes com dados disponíveis]	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]
ACR50 – N (%)	10 (10)	30 (28) ²	42 (40) ²	35 (33)	21 (40)	19 (36)	48 (45)	50 (48)	43 (41)
ACR70 – N (%)	5 (5)	18 (17) ⁴	15 (14) ¹	20 (19)	12 (23)	12 (23)	25 (23)	32 (31)	31 (29)
Varição na média dos mínimos quadrados do DAS-PCR [N de pacientes com dados disponíveis]	-0,8±0,1 [101]	-1,3±0,1 [101]	-1,6±0,1 [103]	-1,5±0,1 [99]	-2,0±0,2 [44]	-2,0±0,2 [44]	-1,9±0,1 [95]	-2,0±0,1 [96]	-1,9±0,1 [93]
Não progressão de acordo com o escore Sharp modificado – N/N total (%)	-	-	-	-	46/48 (96)	41/45 (91)	94/98 (96)	94/99 (95)	93/95 (98)
Atividade mínima da doença- N (%)	7 (7)	28 (26)	27 (26)	27 (25)	16 (31)	18 (34)	40 (37)	45 (43)	42 (40)

ACR: American College of Rheumatology; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; PASI: Índice de Gravidade da Psoríase por Área; DSS: Dactylitis Severity Score; LEI: Leeds Enthesitis Index; DAS28-CRP: 28-joint Disease Activity Score on the basis of levels of C-reactive protein. *Os valores reportados após o sinal ± significam erro padrão; ¹p-valor não ajustado ≤0,05 para a comparação com placebo em três meses; ²O resultado foi estatisticamente significativo com p-valor ≤0,05 de acordo com teste pré-especificado para controle de erro tipo I; ³p-valor não ajustado <0,001 para a comparação com placebo em três meses; ⁴ p-valor não ajustado <0,01 para a comparação com placebo em três meses.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

A Tabela 10 apresenta os dados de segurança. Ao fim de três meses, a frequência de eventos adversos foi de 39%, 45%, 46% e 35% nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia, adalimumabe e placebo, respectivamente. A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento por eventos adversos em 12 meses foi de 6% no grupo tofacitinibe 5mg 2x/dia, 3% no grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia e 4% no grupo adalimumabe.

Os eventos adversos mais comuns nos quatro grupos do estudo foram: nasofaringite (tofacitinibe 5mg 2x/dia: 6%; tofacitinibe 10mg 2x/dia: 3%; adalimumabe: 4%), infecção do trato respiratório superior (9%, 11% e 8%, respectivamente), e cefaleia (5%, 11% e 7%, respectivamente). Ocorreu uma morte por parada cardíaca durante o quarto mês de estudo em um paciente do grupo placebo que trocou para tofacitinibe 5mg 2x/dia. Esta morte foi classificada como evento cardiovascular maior.

Em 12 meses, foram reportadas infecções graves em quatro pacientes: três que receberam tofacitinibe (influenza, apendicite e pneumonia- um caso cada), e um que recebeu adalimumabe (herpes simplex e *streptococcal pyoderma*). Nenhum caso de tuberculose foi reportado. Três casos de câncer e um de câncer de pele não-melanoma foram relatados, sendo todos em pacientes que receberam tofacitinibe desde o *baseline*.

Com relação aos achados laboratoriais, no mês três, foram observadas reduções importantes na contagem de neutrófilos em todos os tratamentos ativos na comparação com o placebo, além de serem observados aumentos em relação ao *baseline* nos níveis de lipoproteína de baixa e alta densidade. Os níveis foram geralmente mantidos ao longo dos 12 meses de tratamento.

Por fim, ao longo dos 12 meses, cinco pacientes que receberam tofacitinibe e três que receberam adalimumabe apresentaram nível de aspartato aminotransferase maiores do que três vezes o limite superior do intervalo normal. Esse mesmo resultado foi observado para alanina aminotransferase para cinco e nove pacientes tratados com tofacitinibe e adalimumabe, respectivamente.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 10. Desfechos de segurança avaliados no ensaio clínico conduzido por Mease et al., 2017. (46)

Evento	Em três meses			Em doze meses					
	Placebo (N=105)	Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=107)	Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=104)	Adalimumabe (N=106)	Placebo+ Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=52)	Placebo+ Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=53)	Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=107)	Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=104)	Adalimumabe (N=106)
Evento adverso - N(%)	37 (35)	42 (39)	47 (45)	49 (46)	36 (69)	34 (64)	71 (66)	74 (71)	76 (72)
Evento adverso sério - N(%)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (6)	4 (8)	8 (7)	4 (4)	9 (8)
Descontinuação por evento adverso - N(%)	1 (1)	3 (3)	0	2 (2)	2 (4)	2 (4)	6 (6)	3 (3)	4 (4)
Evento adverso de interesse especial - N(%) [dia de início]									
Infecção grave	0	0	0	0	2 (4) [dias 102 e 331]	0	0	1 (1) [dia 132]	1 (1) [dia 170]
Infecção por Herpes zoster	0	1 (1) [dia 61]	0	0	0	0	2 (2) [dias 61 e 173]	2 (2) [dias 221 e 317]	0
Infecção oportunista	0	1 (1) [dia 61]	0	0	0	0	1 (1) [dia 61]	0	0
Câncer, exceto câncer de pele não-melanoma	0	2 (2) [dias 1 e 11]	0	0	0	0	3 (3) [dias 1, 11, e 232]	0	0
Câncer de pele não-melanoma	0	0	1 (1) [dia 103]	0	0	0	0	1 (1) [dia 103]	2 (2) [dias 263 e 345]
Evento cardiovascular	0	0	0	0	1 (2) [dia 139]	0	0	0	0
Perfuração gastrointestinal	0	0	0	0	1 (2) [dia 102]	0	0	0	0

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Os autores concluíram que, na avaliação dos pacientes com AP ativa que tiveram resposta inadequada a tratamento prévio com pelo menos um MMCD sintético, tofacitinibe foi superior ao placebo para diversos desfechos de eficácia em três meses de tratamento, com resultados em 12 meses numericamente similares aos observados na primeira avaliação. Na comparação com adalimumabe, tofacitinibe 10mg 2x/dia apresentou resultados numericamente superiores nos desfechos primários em três e 12 meses; porém, o estudo não desenvolveu uma avaliação estatística para essa comparação. O perfil de segurança indicou que os braços com tratamento ativo apresentaram maior taxa de eventos adversos do que o grupo placebo.

B) Pacientes previamente tratados com MMCD biológico (anti-TNF)

Gladman *et al.*, 2017 - E OPAL Beyond (47)

Gladman *et al.*, 2017 (47) conduziram um ECR fase 3, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia do tofacitinibe em pacientes com AP que tiveram resposta inadequada ao tratamento prévio com anti-TNF.

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos (ou ≥ 20 anos em Taiwan), que receberam diagnóstico de AP nos últimos seis meses pelo menos, que preencheram o critério de CASPAR, com psoríase em placas ativa e com artrite ativa no *screening* e no *baseline*, além de resposta prévia inadequada a pelo menos um MMCD biológico da classe dos anti-TNF.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:2:1:1 para administração por via oral de tofacitinibe 5 mg 2x/dia por seis meses, tofacitinibe 10 mg 2x/dia por seis meses, placebo durante três meses seguido de tofacitinibe 5 mg 2x/dia por mais três meses, placebo durante três meses seguido de tofacitinibe 10 mg 2x/dia ao dia por mais três meses. Todos os pacientes receberam tratamento com MMCD sintético durante o estudo.

Os dois desfechos primários em três meses foram porcentagem de pacientes que alcançou melhora de pelo menos 20% segundo critério do *American College of Rheumatology* (ACR20) e variação a partir do *baseline* no escore *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

(HAQ-DI)³. Foram considerados, como desfechos secundários, a porcentagem de pacientes que alcançou melhora de pelo menos 50% e 70% de acordo com ACR (ACR50 e ACR70), porcentagem de pacientes que alcançou melhora de pelo menos 75% de acordo com Índice de Gravidade da Psoríase por Área (PASI75), melhora a partir do *baseline* nos escores *Dactylitis Severity Score* (DSS), *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) e *Leeds Enthesitis Index* (LEI) em pacientes com dactilite ou entesite, variação a partir do *baseline* em desfechos reportados pelo paciente (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* [SF-36] e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* [FACIT-F]) e avaliação da segurança. O *28-joint Disease Activity Score on the basis of levels of C-reactive protein* (DAS-PCR) também foi considerado como um desfecho adicional.

Foram incluídos 131 pacientes no braço tofacitinibe 5mg 2x/dia, 132 no braço tofacitinibe 10mg 2x/dia, 66 no braço placebo-tofacitinibe 5mg 2x/dia e 65 no braço placebo-tofacitinibe 10mg 2x/dia. As características demográficas e clínicas foram similares entre os grupos, exceto pelo número médio de articulações sensíveis ou doloridas. Neste caso, foi observada uma diferença significativa entre os grupos, sendo maior no grupo de pacientes que recebeu tofacitinibe 10 mg 2x/dia por seis meses.

Conforme mostrado na Tabela 11. , que resume os resultados dos desfechos de eficácia, em três meses, as proporções de pacientes que alcançaram ACR20 foi de 50%, 47% e 24% nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia e placebo (valor de $p < 0,001$ para ambas as comparações com placebo), respectivamente. Já as variações médias do HAQ-DI a partir do *baseline* foram de -0,39 para o grupo tofacitinibe 5mg 2x/dia, -0,35 para o grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia, comparados com -0,14 para o grupo placebo (valor de $p < 0,001$ para ambas as comparações com placebo).

³ O HAQ-DI avalia o nível de habilidade funcional do paciente. Escores de 0-1 representam uma incapacidade leve a moderada, escores de 1-2 representam incapacidade moderada a grave e escores de 2-3 representam incapacidade grave a muito grave. (47) Assim, quanto menor o escore, menor a incapacidade.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 11. Desfechos primários e secundários* definidos no ensaio clínico conduzido por Gladman et al., 2017. (47)

Variável	Em três meses			Em seis meses			
	Placebo (N=131)	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=131)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=132)	Placebo + Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=66)	Placebo + Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=65)	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=131)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=132)
Desfechos primários							
Resposta ACR20 – N (%)	31 (24)	65 (50) ^{1,2}	62 (47) ^{1,2}	30 (50)	35 (54)	78 (60)	65 (49)
Varição a partir do <i>baseline</i> do escore HAQ-DI	-0,14±0,05 [117]	-0,39±0,05 [124] ^{1,2}	-0,35±0,05 [120] ^{1,2}	-0,48±0,07 [56]	-0,42±0,07 [56]	-0,44±0,05 [122]	-0,34±0,05 [112]
Desfechos secundários							
PASI 75 – N (%) ³	12/86 (14)	17/80 (21)	35/81 (43) ^{1,2}	11/42 (26)	14/44 (32)	27/80 (34)	37/81 (46)
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore LEI ³	-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]
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore DSS ⁴	-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]
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore físico do SF-36	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]
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore 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]
ACR50 – N (%)	19 (15)	39 (30) ^{5,6}	37 (28) ^{5,6}	21 (32)	23 (35)	50 (38)	39 (30)
ACR70 – N (%)	13 (10)	22 (17)	19 (14)	10 (15)	12 (18)	28 (21)	19 (14)
Varição na média dos mínimos quadrados do DAS-PCR [N de pacientes com dados disponíveis]	-0,6±0,1 [117]	-1,4±0,1 [123]	-1,2±0,1 [118]	-1,5±0,1 [56]	-1,5±0,1 [55]	-1,6±0,1 [123]	-1,4±0,1 [113]
Varição na média dos mínimos quadrados do índice de entesite SPARCC [N de pacientes com dados disponíveis]	-1,3±0,3 [87]	-2,5±0,3 [92]	-2,8±0,3 [96]	-2,6±0,5 [40]	-2,4±0,5 [43]	-2,6±0,4 [91]	-3,1±0,4 [93]

ACR: American College of Rheumatology; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index ; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey ; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; PASI: Índice de Gravidade da Psoríase por Área; DSS: Dactylitis Severity Score; LEI: Leeds Enthesitis Index; DAS28-CRP: 28-joint Disease Activity Score on the basis of levels of C-reactive protein; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

* Os valores reportados após o sinal ± significam erro padrão. Os valores entre os colchetes representam o número de pacientes com dados disponíveis. As análises foram conduzidas no grupo de 394 pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de tofacitinibe ou placebo.

¹ O resultado foi estatisticamente significativo com p-valor não ajustado <0,001 para a comparação com placebo em três meses.

² O resultado foi estatisticamente significativo com p-valor não ajustado <0,05 de acordo com teste pré-especificado para controle de erro tipo I.

³ Resultados para pacientes com 3% ou mais de superfície da área corporal afetada na *baseline* e com escore PASI maior que 0 no início do estudo.

⁴ Resultados para pacientes como score na *baseline* maior que zero.

⁵ O resultado foi estatisticamente significativo com p-valor não ajustado <0,01 para a comparação com placebo em três meses.

⁶ O resultado foi estatisticamente significativo com p-valor ≤0,05 de acordo com teste pré-especificado para controle de erro tipo I na família de respostas de acordo com ACR.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

A proporção de pacientes com ACR20 tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia foi significativamente maior que a proporção de pacientes que alcançou esta resposta com placebo já na segunda semana de estudo (valor de $p=0,005$ e valor de $p=0,001$, respectivamente) (Figura 3. .

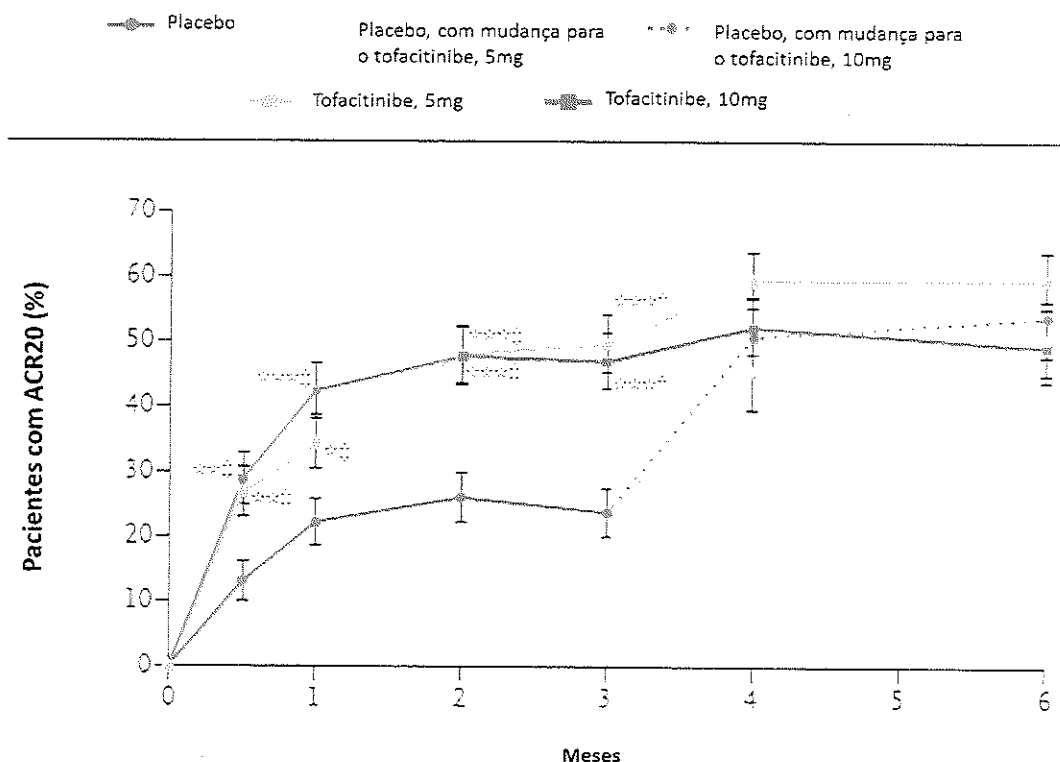


Figura 3. Proporção de pacientes com ACR20 em cada braço do estudo segundo o ensaio clínico conduzido por Gladman et al., 2017. (47)

*p-valor não ajustado $\leq 0,05$; **p-valor não ajustado $< 0,01$; ***p-valor não ajustado $< 0,001$; † p-valor $\leq 0,05$ para a comparação com placebo para o erro tipo I, de acordo com o teste *step-down*. ‡ p-valor $\leq 0,05$ de acordo com o teste *step-down* para erro tipo I para resposta do ACR20 ao longo do tempo.

A proporção de pacientes que atingiu ACR50 foi significativamente superior nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia em relação ao placebo (valor de $p=0,003$ e valor de $p=0,007$, respectivamente). Entretanto, não houve diferenças significativas para a proporção de pacientes com ACR70 nos braços de intervenção em comparação com o placebo. Já para o PASI75, apenas o grupo tratado com tofacitinibe 10mg 2x/dia apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes que alcançaram este desfecho, quando comparado ao grupo placebo (valor de $p<0,001$) (Tabela 11.).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Em três meses, as variações médias a partir do *baseline* nos desfechos reportados pelos pacientes não foram testados para significância estatística; entretanto, apresentaram as mesmas direções dos desfechos primários. Esta direção foi mantida em seis meses (Tabela 11).

Por fim, em três meses, o percentual de pacientes que apresentou respostas que cumpriram os critérios para atividade mínima da doença foram de 23% no grupo tofacitinibe 5mg 2x/dia, 21% para tofacitinibe 10mg 2x/dia e 15% para o grupo placebo (agrupado).

Conforme mostrado na Tabela 12, a frequência de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os pacientes que receberam apenas tofacitinibe, tanto em três quanto em seis meses. A frequência de descontinuação por evento adverso foi maior entre os pacientes tratados com tofacitinibe 10mg 2x/dia em três e seis meses do que nos demais braços de tratamento, nos mesmos períodos de acompanhamento.

Os eventos adversos mais comuns nos quatro grupos de comparação foram: infecção do trato respiratório superior (tofacitinibe 5mg 2x/dia: 9%; tofacitinibe 10mg 2x/dia: 5%; placebo seguido de tofacitinibe 5mg 2x/dia: 6%; placebo seguido de tofacitinibe 10mg 2x/dia: 11%), nasofaringite (11%, 9%, 6% e 2%, respectivamente) e cefaleia (8%, 9%, 5% e 6%, respectivamente). Infecções graves e casos não graves de herpes zoster foram reportadas em quatro e três pacientes tratados com tofacitinibe, respectivamente. Um caso foi julgado como infecção oportunista.

Foram reportados dois eventos cardiovasculares maiores, sendo um caso de infarto do miocárdio e um caso de acidente vascular cerebral em pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e tofacitinibe 10mg 2x/dia, respectivamente. Não foram relatados casos de morte, câncer, perfuração gastrointestinal ou infecção por *M. tuberculosis*.

Três pacientes foram retirados do estudo por critério laboratorial definido em protocolo. Dois pacientes eram do grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia, sendo que um possuía contagem absoluta de neutrófilos $<1,0 \times 10^9$ células/litro e foi retirado do estudo no mês três, e outro teve resultado de gravidez positivo, sendo também retirado no mês três. Um paciente que recebeu placebo durante os três primeiros meses apresentou contagem de linfócito absoluta $<0,5 \times 10^9$ células por litro e foi retirado antes do mês três. Ao longo dos seis meses do estudo, foi observado aumento dos níveis de aspartato e alanina aminotransferase maiores do que o limite superior da variação normal em 30% e 32% dos pacientes tratados com tofacitinibe respectivamente. Não foram observados casos de lesão hepática induzida por medicamentos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 12. Características dos eventos adversos¹ observados no ensaio clínico publicado por Gladman et al., 2017. (47)

Evento	Em três meses			Em seis meses			
	Placebo (N=131)	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=131)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=132)	Placebo+ Tofacitinibe, 5mg 2x/dia (N=66)	Placebo+ Tofacitinibe, 10mg 2x/dia (N=65)	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=131)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=132)
Evento adverso – N(%)	58 (44)	72 (55)	70 (53)	40 (61)	38 (58)	93 (71)	96 (73)
Evento adverso sério – N(%)	3 (2)	1 (1)	3 (2)	2 (3)	1 (2)	5 (4)	8 (6)
Descontinuação por evento adverso – N(%)	5 (4)	2 (2)	10 (8)	2 (3)	3 (5)	5 (4)	11 (8)
Infecção grave	0	0	2 (2) [dias 10 e 69] ²	0	0	2 (2) [dias 166 e 135] ³	2 (2) [dias 10 e 69] ²
Infecção por Herpes zoster ⁴	0	1 (1) [dia 77]	1 (1) [dia 8]	0	0	1 (1) [dia 77]	2 (2) [dias 8 e 156]
Infecção oportunista	0	1 (1) [dia 77]	0	0	0	1 (1) [dia 77]	0
Evento cardiovascular maior ⁵	0	0	0	0	0	1 (1) [dia 245] ⁶	1 (1) [dia 94] ⁷

1. As análises foram conduzidas com os dados do conjunto de dados de segurança, que inclui todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de tofacitinibe ou placebo. Eventos adversos de qualquer causa foram incluídos nesta análise;

2. Um paciente apresentou pielonefrite e outro apresentou parotidite;

3. Um paciente apresentou pneumonia e outro apresentou candidíase oral;

4. Os casos de infecção por herpes zoster não foram classificadas como eventos adversos sérios;

5. Eventos adversos cardiovasculares maiores incluíram qualquer infarto do miocárdio, evento cerebrovascular (acidente vascular cerebral não-fatal) ou morte cardiovascular;

6. Um paciente apresentou infarto do miocárdio;

7. Um paciente apresentou acidente vascular cerebral isquêmico.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Os autores concluíram que, em pacientes com AP ativa que apresentaram resposta inadequada aos MMCD biológicos inibidores de TNF, o uso de tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia mostrou ser superior em relação ao placebo em três meses, reduzindo o número de articulações inflamadas, reduzindo o escore HAQ-DI e melhorando a função física. Entretanto, a frequência de eventos adversos em pacientes tratados com tofacitinibe foi maior que a frequência no grupo placebo em um período de três meses.

4.6 Análise da qualidade da evidência

A qualidade das evidências disponíveis e apresentadas na seção anterior foi avaliada por meio do instrumento preconizado pelo Ministério da Saúde, (58) sendo que tal instrumento orienta a avaliação da qualidade para cada desfecho. A análise completa está apresentada no Anexo 2 e resumida na Tabela 13.

Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências, considerando os ensaios clínicos incluídos na revisão da literatura para a definição da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite psoriásica.

Desfecho	Classificação
ACR20	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
ACR50	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
ACR70	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI75	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
DAS28-CRP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore HAQ-DI	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore LEI	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Varição a partir do <i>baseline</i> no escore DSS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos reportados pelos pacientes	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Atividade mínima da doença	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Não progressão de acordo com o escore Sharp modificado	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

ACR: American College of Rheumatology; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; PASI: Índice de Gravidade da Psoríase por Área; DSS: Dactylitis Severity Score; LEI: Leeds Enthesitis Index; DAS28-CRP: 28-joint Disease Activity Score on the basis of levels of C-reactive protein.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 14. Resumo dos estudos: incluídos para análise da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite psoríase ativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos.

Autor, data	Mease et al., 2017 (46)	Gladman et al., 2017 (47)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Bulgária, Canadá, República Checa, França, Alemanha, Hungria, México, Polónia, Rússia, Eslováquia, Espanha, Taiwan e Reino Unido	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Brasil, República Checa, França, Alemanha, México, Polónia, Eslováquia, Espanha, Taiwan e Reino Unido.
Desenho	ECR multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego de fase 3	ECR multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego de fase 3.
População	Pacientes com AP que tiveram resposta inadequada a tratamento prévio com pelo menos um MMCD sintético convencional.	Pacientes com AP que tiveram resposta inadequada a tratamento prévio com anti-TNF.
Intervenção e comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinibe 5mg – N=107 • Tofacitinibe 10mg – N=104 • Adalimumabe – N=106 • Placebo por três meses e depois tofacitinibe 5mg – N=52 • Placebo por três meses e depois tofacitinibe 10mg – N=53 	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinibe 5mg – N=131 • Tofacitinibe 10mg – N=132 • Placebo por três meses e depois tofacitinibe 5mg por três meses – N=66 • Placebo por três meses e depois tofacitinibe 10mg por três meses – N=65
Desfechos principais	<p>ACR20 no 3º mês; variação no escore HAQ-DI no 3º mês; segurança</p> <p>ACR20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Após três meses, as proporções de pacientes que alcançaram ACR20 foram de 50%, 61%, 33% e 52% nos grupos tofacitinibe 5 mg, tofacitinibe 10 mg, placebo e adalimumabe (p-valor=0,01 para a comparação tofacitinibe 5 mg versus placebo; p-valor<0,001 para a comparação tofacitinibe 10 mg versus placebo), respectivamente; <p>Variação do escore HAQ-DI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em três meses, as variações do HAQ-DI a partir do <i>baseline</i> foram de -0,35 para o grupo tofacitinibe 5 mg, -0,40 para o grupo tofacitinibe 10 mg e -0,38 para adalimumabe comparado com -0,18 para o grupo placebo (p-valor=0,006 para a comparação tofacitinibe 5 mg versus placebo; p-valor<0,001 para a comparação tofacitinibe 10 mg versus placebo); 	<p>ACR20 no 3º mês; variação a partir do <i>baseline</i> no escore HAQ-DI no 3º mês; segurança.</p> <p>ACR20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Após três meses, as proporções de pacientes que alcançaram ACR20 foram de 50%, 47% e 24% nos grupos tofacitinibe 5mg, tofacitinibe 10mg e placebo (p-valor<0,001 para ambas as comparações com placebo), respectivamente; <p>Variação do escore HAQ-DI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Após três meses as variações do HAQ-DI a partir da <i>baseline</i> foram de -0,39 para o grupo tofacitinibe 5mg, -0,35 para o grupo tofacitinibe 10mg, comparados com -0,14 para o grupo placebo (p-valor<0,001 para ambas as comparações com placebo).
Resultados	<p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ao fim de três meses, a frequência de EAs foi de 39%, 45%, 46% e 35% nos grupos tofacitinibe 5 mg, tofacitinibe 10 mg, adalimumabe, e placebo, respectivamente; Os EAs mais comuns nos quatro grupos do estudo foram: nasofaringite (tofacitinibe 5mg: 6%; tofacitinibe 10mg: 3%; adalimumabe: 4%), infecção do trato respiratório superior (9%, 11% e 8%, respectivamente), e cefaleia (5%, 11% e 7%, respectivamente). <p>Apesar de apresentar comparador ativo no desenho do estudo, não apresenta dados em relação a ele, apenas dados em comparação com placebo.</p>	<p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • A frequência de EAs e EAs sérios foi similar dentre os pacientes que receberam apenas tofacitinibe, tanto em três quanto em seis meses, entretanto foi superior ao placebo em 3 meses e nos grupos placebo seguido de tofacitinibe 5mg e 10mg em 6 meses; • Os EAs mais comuns nos quatro grupos do estudo foram: infecção do trato respiratório superior (tofacitinibe 5mg: 9%; tofacitinibe 10mg: 5%; placebo seguido de tofacitinibe 5mg: 6%; placebo seguido de tofacitinibe 10mg: 11%), nasofaringite (11%, 9%, 6% e 2%, respectivamente), e cefaleia (8%, 9%, 5% e 6%, respectivamente).
Limitações	Apesar de apresentar comparador ativo no desenho do estudo, não apresenta dados em relação a ele, apenas dados em comparação com placebo.	Não apresenta comparadores ativos.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1B/A	1B/A

ECR: ensaio clínico randomizado; ACR: American College of Rheumatology; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; AP: artrite psoríase; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; TNF: fator de necrose tumoral.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

4.7 Outras evidências científicas

Nesta seção foram incluídos alguns estudos que não se enquadraram em todos os critérios de elegibilidade definidos previamente; porém, seus resultados foram considerados relevantes para demonstrar a importância do tofacitinibe em pacientes adultos com AP moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com MMCD sintéticos e/ou biológicos. Essas evidências podem corroborar com as evidências principais apresentadas anteriormente.

Gladman et al., 2018 (59)

Gladman *et al.*, 2018 (59) conduziram uma revisão sistemática da literatura com metanálise em rede, cujos resultados foram publicados na forma de *abstract*, para avaliar a eficácia do tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia em relação aos MMCD sintéticos ou biológicos ou MMCD sintético alvo específico (apremilaste – não registrado no país) em pacientes com AP ativa moderada a grave. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o tofacitinibe, MMCD biológicos ou apremilaste em pacientes com AP ativa sem tratamento prévio com MMCD biológicos da classe dos anti-TNF. Os desfechos foram taxa de resposta ACR20, mudança em relação ao baseline nos índices HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability*), DSS (*Dactylitis Severity Score*) e LEI (*Leeds Enthesitis Index*).

A revisão sistemática identificou 25 ECR, sendo que 21 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na metanálise em rede. Todos os estudos permitiram o uso concomitante de metotrexato, sendo que a duração do tratamento variou entre 12 e 24 semanas. Tofacitinibe 5mg 2x/dia e tofacitinibe 10 mg 2x/dia apresentaram chance similar de alcançar ACR 20 que outros tratamentos MMCDs biológicos, exceto golimumabe, etanercepte, infliximabe e secuquinumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre tofacitinibe e MMCD biológicos para o desfecho HAQ-DI. Dois estudos utilizaram o DSS e LEI como desfecho, mas não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre tofacitinibe (dos dois regimes de tratamento) e adalimumabe 40mg.

Os autores concluíram que, em pacientes com AP sem tratamento prévio com anti-TNF, o tofacitinibe em doses de 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia apresenta eficácia similar a alguns, mas não todos os MMCD biológicos para os desfechos ACR20 e HAQ-DI.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Burmester et al., 2017 (60)

Burmester *et al.*, 2017 (60) publicaram, em forma de *abstract*, uma análise sobre o perfil de segurança do tofacitinibe a partir dos dados dos ensaios clínicos OPAL Broaden, (46) OPAL Beyond (47) e OPAL Balance (61). Este último, um estudo de seguimento de longo prazo ainda em andamento na época da publicação do resumo.

Foram analisados dados de segurança de pacientes que receberam uma dose ou mais de tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia ou placebo, integrando os achados dos três estudos. Os dados dos eventos adversos mais frequentes (frequência $\geq 2\%$ nos grupos tofacitinibe) foram analisados na população que foi controlada por placebo nos estudos de fase 3 [OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond(47)], considerando o período de 0-3 meses – Coorte 1. Os eventos adversos sérios e as descontinuações por eventos adversos foram analisados em 12 meses, considerando os pacientes randomizados para tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia nos estudos de fase 3; pacientes do grupo placebo foram excluídos desta análise – Coorte 2. Mortes e eventos adversos de interesse especial (infecções graves, herpes zoster, infecções oportunistas, eventos adversos cardíacos maiores, neoplasias malignas, câncer de pele não-melanoma) foram avaliados em pacientes tratados com tofacitinibe em todos os três estudos – Coorte 3.

Na Coorte 1 foram incluídos 474 pacientes tratados com tofacitinibe e 263 tratados com placebo. A Coorte 2 foi composta por 474 pacientes do grupo tofacitinibe e a Coorte 3 por 783 pacientes tratados com tofacitinibe (tempo de exposição de 776 pacientes-ano).

Nasofaringite (5,9%) e cefaleia (8,5%) foram os eventos adversos mais frequentes em três meses para pacientes que receberam tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia, respectivamente. Em 12 meses, a taxa de incidência de eventos adversos sérios foi de 7,92 eventos por 100 pacientes-ano (IC 95%: 4,09-13,84) para o tofacitinibe 5mg 2x/dia e de 8,11 eventos por 100 pacientes-ano (IC 95%: 4,19-14,17) para o tofacitinibe 10mg 2x/dia. A proporção de descontinuação por eventos adversos em 12 meses foi similar entre os pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia (tofacitinibe 5mg 2x/dia: 4,6% - taxa de incidência: 7,16 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 3,58-12,82]; tofacitinibe 10mg 2x/dia: 4,7% - taxa de incidência: 7,31 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 3,65-13,08]).

As infecções sérias ocorreram em 1,4% dos pacientes tratados com tofacitinibe (taxa de incidência: 1,40 evento por 100 pacientes-ano [IC 95%: 0,70-2,50]), enquanto que herpes zoster foi reportado em 2,0% dos pacientes que receberam esta intervenção (taxa de incidência: 2,05

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 1,17-3,33]). Todos os casos de infecção por herpes zoster foram julgados como infecções oportunistas; portanto, a frequência deste tipo de infecção foi de 0,4% (taxa de incidência: 0,38 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 0,08-1,11]). Eventos adversos cardíacos maiores, neoplasias malignas e câncer de pele não-melanoma ocorreram em 0,4% (taxa de incidência: 0,38 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 0,08-1,11]), 0,6% (taxa de incidência: 0,63 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 0,21-1,48]) e 0,5 (taxa de incidência: 0,51 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95%: 0,14-1,30]) dos pacientes tratados com tofacitinibe, respectivamente. Foram observadas duas mortes (0,3%; taxa de incidência: 0,25 evento por 100 pacientes-ano [IC 95%: 0,03-0,91]); entretanto, nenhuma foi considerada relacionada ao tratamento.

Os autores concluíram que o tofacitinibe é bem tolerado em pacientes com AP e apresenta perfil de segurança consistente com o observado em sua indicação para artrite reumatoide.

Kivitz et al., 2017 (62)

Kivitz *et al.*, 2017 (62) conduziram uma análise *post-hoc* dos ensaios clínicos denominados OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond (47) com o objetivo de descrever a eficácia do tofacitinibe em uso concomitante com metotrexato em pacientes com AP. Em ambos os estudos, foi permitido o uso de um MMCD como terapia concomitante. De acordo com o protocolo, a dose máxima permitida de metotrexato foi de 20mg/semana.

Nesta análise, os desfechos de eficácia para o uso de tofacitinibe em três meses foram avaliados de acordo com a dose de metotrexato (≤ 15 ou >15 mg/semana). Tais desfechos incluíram ACR20, ACR50, ACR70, variação média a partir da *baseline* do HAQ-DI e reposta do HAQ-DI (redução a partir da *baseline* de $\geq 0,35$ pontos).

Foram incluídos 186, 178 e 192 pacientes nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia e placebo, respectivamente, todos em associação com metotrexato. A maior parte dos pacientes foi tratada com dose de metotrexato ≤ 15 mg/semana (N=371; 66,7). Em três meses, pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia apresentaram melhores resposta para ACR20, ACR50, ACR70 e HAQ-DI e maiores mudanças a partir da *baseline* no score HAQ-DI quando comparado ao placebo. Entretanto, conforme mostrado na Tabela 15, a magnitude

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

do efeito nos desfechos de eficácia do tofacitinibe são similares entre as diferentes doses de metotrexato.

Tabela 15. Desfechos avaliados no estudo publicado por Kivitz et al., 2017. (62)

Desfechos	Metotrexato ≤15mg/semana			Metotrexato >15mg/semana		
	Tofacitinibe, 5mg (N=116)	Tofacitinibe, 10mg (N=122)	Placebo (N=133)	Tofacitinibe, 5mg (N=70)	Tofacitinibe, 10mg (N=56)	Placebo (N=59)
ACR20 -% (N/N1)	47,4 (55/116)	54,9 (67/112)	26,3 (35/133)	51,4 (36/70)	51,8 (29/56)	28,8 (17/59)
ACR50 -% (N/N1)	27,6 (32/116)	39,9 (48/122)	11,3 (15/133)	35,7 (25/70)	25,0 (14/56)	15,3 (9/59)
ACR70 -% (N/N1)	12,9 (15/116)	19,7 (24/122)	5,3 (7/133)	24,3 (17/70)	8,9 (5/56)	10,2 (6/59)
Reposta HAQ-DI (redução ≥0,35 pontos) -% (N/N1)	47,5 (48/101)	51,9 (56/108)	26,5 (31/117)	55,7 (34/61)	43,4 (23/53)	31,6 (18/57)
Varição a partir da <i>baseline</i> do HAQ-DI - média dos mínimos quadrados (EP) [N1]	-0,35 (0,05) [112]	-0,46 (0,04) [118]	-0,17 (0,04) [123]	-0,39 (0,06) [67]	-0,28 (0,07) [52]	-0,18 (0,06) [58]

N1: N de pacientes com dados disponíveis; ACR: American College of Rheumatology; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; EP: erro padrão.

Com base nos resultados desta análise conjunta, os autores observaram superioridade do tofacitinibe em relação ao placebo para os desfechos de eficácia. Adicionalmente, estes resultados não diferiram entre as doses de metotrexato; entretanto, o baixo tamanho amostral nos grupos com dose de metotrexato >15mg/semana pode ter limitado as conclusões sobre o efeito do medicamento.

Nash et al., 2017 (63)

Nash et al., 2017 (63) publicaram, em congresso, uma análise combinada dos ensaios clínicos denominados OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond (47) com o objetivo de examinar a eficácia do tofacitinibe em pacientes com AP ativa.

Os desfechos avaliados foram ACR20, ACR50, ACR70, variação média a partir do *baseline* do HAQ-DI (Δ HAQ-DI) e reposta do HAQ-DI (redução a partir da *baseline* de $\geq 0,35$ pontos), PASI75, variação a partir da *baseline* do escore Leeds Enthesitis Index (Δ LEI) e ausência de entesite, variação a partir da *baseline* do Dactylitis Severity Score (Δ DSS) e ausência de dactilite e variação a partir da *baseline* do Dermatology Life Quality Index (Δ DLQI).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Foram incluídos 238, 236 e 236 pacientes nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia e placebo, respectivamente. Em três meses, foram observadas melhoras significativas nos desfechos da AP e função física para ambas as doses de tofacitinibe em relação ao placebo, sendo eles: ACR20, ACR50, ACR70, Δ HAQ-DI e resposta do HAQ-DI. Pacientes tratados com tofacitinibe também apresentaram resultados significativamente superiores em relação ao placebo para os desfechos de psoríase, entesite e dactilite (PASI75, Δ LEI, ausência de entesite, Δ DSS, ausência de dactilite e Δ DLQI). A eficácia foi mantida até o sexto mês de estudo.

Os autores concluíram que a análise conjunta dos pacientes com resposta inadequada aos anti-TNF e a MMCD sintéticos mostrou que o uso de tofacitinibe (5mg e 10mg, ambos 2x/dia) foi capaz de melhorar a artrite periférica, a função física, a psoríase, a entesite e a dactilite em comparação ao placebo.

Nash et al., 2017 (64)

Nash *et al.*, 2017 (64) reportaram os dados da análise interina do estudo OPAL Balance, (61) uma extensão de longo prazo, em ≤ 36 meses, que incluiu pacientes que participaram dos ensaios clínicos OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond. (47) O objetivo foi avaliar a eficácia, segurança e perfil de tolerância do tofacitinibe em pacientes com AP ativa.

Pacientes dos ECR OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond (47) foram avaliados nesta extensão de três anos. Os pacientes receberam tofacitinibe 5mg 2x/dia por um mês, e a partir de então, foi permitido o aumento da dose até 10mg 2x/dia ou redução para 5mg 2x/dia, a qualquer momento no estudo por motivos de aspectos relacionados a eficácia e segurança. Foi permitido tratamento concomitante com MMCD sintéticos. Incidência e gravidade dos eventos adversos e mudança a partir da *baseline* dos valores laboratoriais foram os desfechos primários, enquanto que a eficácia foi um desfecho secundário.

Dos 686 pacientes incluídos, 530 se mantiveram no estudo até a data de corte, com mediana de duração do tratamento de 448 dias (amplitude: 1-1.015). No mês 36, 1.685 eventos adversos foram reportados por 73,2% dos pacientes, sendo que 10,5% tiveram eventos adversos sérios e 7,6% descontinuaram o tratamento por eventos adversos. A frequência dos eventos adversos de interesse especial foi de 1,6% para infecção grave; 2,8% para herpes zoster; 0,3% para evento cardiovascular maior e 1,9% para neoplasias malignas. Não ocorreram casos de perfuração gastrointestinal e nem de doença inflamatória intestinal. Foram reportados um caso de uveíte e

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

quatro casos de tuberculose latente. Quatro óbitos ocorreram durante o seguimento; porém nenhuma foi relacionada ao tratamento com tofacitinibe. Quatro pacientes (0,6%) descontinuaram o tratamento por critérios laboratoriais.

A Tabela 16 mostra que os dados de eficácia foram mantidos na extensão em longo prazo.

Tabela 16. Desfechos do estudo de seguimento prolongado até o mês 24¹, segundo o estudo realizado por Nash et al., 2017. (64)

	Tofacitinibe (N=686)			
	Mês 6	Mês 12	Mês 18	Mês 24
ACR20 - N/N1 (%)	448/634 (70,7)	422/570 (74,0)	264/341 (77,4)	55/82 (67,1)
ACR50 - N/N1 (%)	298/633 (47,1)	284/570 (49,8)	183/342 (53,5)	41/82 (50,0)
ACR70 - N/N1 (%)	194/636 (30,5)	183/570 (32,1)	123/341 (36,1)	22/82 (26,8)
ΔHAQ-DI – média (DP) [N1]	-0,5 (0,6) [636]	-0,5 (0,6) [571]	-0,5 (0,6) [342]	-0,6 (0,7) [81]
PASI75 – N/N1 (%)	263/433 (60,7)	250/396 (63,1)	148/242 (61,2)	40/58 (69,0)
ΔLEI – média (DP) [N1]	-1,7 (1,8) [418]	-1,7 (1,8) [371]	-1,8 (1,8) [220]	-1,8 (1,9) [56]
ΔDSS – média (DP) [N1]	-7,2 (7,9) [336]	-7,7 (7,8) [300]	-7,1 (7,2) [186]	-7,3 (6,6) [48]
ΔDor – média (DP) [N1]	-26,0 (28,0) [634]	-26,8 (27,6) [570]	-29,4 (29,4) [342]	-32,6 (30,2) [81]

N1: N de pacientes com dados disponíveis; ΔHAQ-DI: variação média a partir da *baseline* no *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; ΔLEI: variação a partir da *baseline* no *Leeds Enthesitis Index*; ΔDSS: variação a partir da *baseline* no *Dactylitis Severity Score*; ΔDLQI variação a partir da *baseline* no *Dermatology Life Quality Index*; ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: Índice de Gravidade da Psoríase por Área; DP: desvio padrão. ¹Os dados de eficácia foram reportados até o mês 24 pois o tamanho amostral após este período era muito pequeno.

Os autores concluíram que o perfil de segurança do tofacitinibe no estudo de extensão em 36 meses se manteve similar aos dos estudos de fase 3. Adicionalmente, a eficácia foi mantida ao longo do tempo.

Ogdie et al., 2017 (65)

Ogdie et al., 2017 (65) avaliaram a eficácia do tofacitinibe na redução da dor em pacientes com AP nos estudos OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond. (47) Os pacientes foram avaliados a partir da *baseline* até o mês 12 com os seguintes instrumentos: *Patient's Assessment of Arthritis Pain* (PAAP); SF-36 *question 7* (SF-36 Q7 - dor corporal na última semana); SF-36 *body pain domain* (SF-36 BP – domínio dor).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

A Tabela 17 resume os achados para tais desfechos e mostra a redução do PAAP médio a partir da *baseline* até a semana 2, mantendo-se até o mês 6. Tais reduções foram numericamente superiores nos pacientes tratados com tofacitinibe quando comparados aos pacientes tratados com placebo. Adicionalmente, o uso de tofacitinibe promoveu melhora dos escores do SF-36 Q7 e SF-36 BP ao longo do período analisado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 17. Resultados da análise realizada por Ogdie et al., 2017. (65)

Pacientes não respondedores a MMCD convencionais sintéticos N=316 ¹		Pacientes não respondedores a anti-TNF N=394 ²				
PAAP, escala visual analógica 0-100mm ³ (N=316)		SF-36 Q7 (N=316) ⁴	SF-36 BP (N=316) ⁵	PAAP, VAS 0-100mm (N=393) ³	SF-36 Q7 (N=393) ⁴	SF-36 BP (N=393) ⁵
Tofacitinibe 5mg 2x/dia						
Baseline	55,7 (2,2)	4,3 (0,1)	34,6 (0,7)	56,4 (2,1)	4,4 (0,1)	33,2 (0,7)
Semana 2	46,7 (2,3)	NC	NC	45,8 (2,1)	NC	NC
Mês 1	42,9 (2,5)	3,6 (0,1)	39,6 (0,7)	39,5 (2,2)	3,5 (0,1)	40,1 (0,8)
Mês 3	34,7 (2,5)	3,4 (0,1)	41,7 (0,8)	36,1 (2,5)	3,5 (0,1)	40,2 (0,9)
Mês 6	33,4 (2,5)	3,3(0,1)	41,9 (0,9)	32,9 (2,4)	3,4 (0,1)	41,0 (1,0)
Tofacitinibe 10mg 2x/dia						
Baseline	54,4 (2,1)	4,2 (0,1)	34,9 (0,8)	59,5 (1,9)	4,4 (0,1)	32,6 (0,6)
Semana 2	38,9 (2,1)	NC	NC	44,8 (2,3)	NC	NC
Mês 1	33,3 (2,0)	3,4 (0,1)	41,3 (0,9)	41,2 (2,2)	3,6 (0,1)	38,9 (0,8)
Mês 3	28,5 (2,1)	3,2 (0,1)	42,3 (0,9)	38,1 (2,5)	3,5 (0,1)	40,1 (0,9)
Mês 6	28,2 (2,3)	2,9 (0,1)	44,8 (1,1)	36,7 (2,5)	3,4 (0,1)	40,4 (1,0)
Placebo						
Baseline	53,2 (2,3)	4,1 (0,1)	35,1 (0,7)	54,9 (2,2)	4,1 (0,1)	35,4 (0,8)
Semana 2	50,8 (2,4)	NC	NC	52,5 (2,2)	NC	NC
Mês 1	48,5 (2,4)	3,8 (0,1)	37,4 (0,8)	49,1 (2,3)	3,9 (0,1)	36,9 (0,8)
Mês 3	44,7 (2,4)	3,9 (0,1)	37,7 (0,8)	48,0 (2,7)	3,9 (0,1)	37,3 (0,9)

¹Tofacitinibe 5mg N=107; tofacitinibe 10mg N=104; placebo N=105. ²Tofacitinibe 5mg N=131; tofacitinibe 10mg N=132; placebo N=131. ³ O escore PAAP é mensurado por escala visual analógica que varia de 0-100mm, com maiores valores indicando piores dores na artrite. ⁴ SF-36 Q7 indica quanto de dor o paciente sentiu na última semana, com respostas variando de 1 (nenhuma) a 6 (dor grave). ⁵ SF-36 BP varia 0 a 100, com maiores escores indicando menor dor.

NC: Não coletado; PAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; SF-36 Q7: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey - question 7; SF-36 BP: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey-body pain domain.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Os autores concluíram que o tratamento com tofacitinibe mostrou melhora rápida e sustentada da dor em pacientes com AP que não responderam aos MMCD sintéticos e biológicos da classe dos anti-TNFs.

Strand et al., 2017 (66)

Strand *et al.*, 2017 (66) conduziram uma análise conjunta dos desfechos reportados pelos pacientes dos estudos OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond, (47) utilizando os instrumentos PtGA (*Patient Global Assessment of Disease Activity*) em escala visual analógica, escala visual analógica de dor, SF-36, FACIT-F, DLQI e *Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL)*.

Foram observadas melhoras nas escalas visuais analógicas do PtGA e de dor a partir da semana 2 nos pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10 mg 2x/dia. Tais melhoras foram significativamente superiores ao placebo no mês três para ambas as doses ($p \leq 0,05$). Em três meses, pacientes dos grupos tofacitinibe apresentaram escore do componente físico do SF-36, os domínios de capacidade funcional, dor e vitalidade do SF-36, e o escore FACIT-F significativamente maiores que o do placebo ($p \leq 0,05$), ultrapassando as diferenças mínimas clinicamente importantes. Adicionalmente, os escores de DLQI e ASQOL dos pacientes tratados com as duas doses de tofacitinibe foram superiores aos do placebo ($p \leq 0,05$).

Ambas as doses do tofacitinibe no estudo OPAL Beyond (47) e a dose de 5mg 2x/dia no estudo OPAL Broaden (46) mostraram melhores resultados para o domínio aspecto social do SF-36 em relação ao placebo ($p \leq 0,05$). No estudo OPAL Broaden, as melhoras dos desfechos reportados pelo paciente foram similares entre tofacitinibe e adalimumabe.

Os autores concluíram que os pacientes tratados com tofacitinibe apresentaram melhores desfechos reportados pelos pacientes em relação aqueles tratados com placebo no período de três meses, em ambos os estudos. Adicionalmente, estas melhoras foram clinicamente importantes.

Van Der Heijde et al., 2017 (67)

Van Der Heijde *et al.*, 2017 (67) avaliaram a progressão radiográfica da AP em pacientes tratados com tofacitinibe usando dados do ensaio clínico denominado OPAL Broaden. (46) Para isso,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

foram realizadas radiografias de pés e mãos dos pacientes no *baseline* e no mês 12. Estes exames foram avaliados por dois investigadores independentes usando o escore Sharp modificado para AP. As mudanças neste escore, erosão e redução do espaço articular foram reportadas para todos os pacientes de acordo com a proteína C reativa na *baseline* (PCR >2,87 mg/l ou ≤2,87 mg/l). A proporção de pacientes sem progressão radiográfica foi definida como aumento a partir da *baseline* do escore Sharp modificado ≤0,5 ou ≤0 e inferior a menor variação detectável (≤0,66).

Os pacientes de todos os grupos apresentaram variação mínima no escore Sharp modificado, na erosão, e na redução do espaço articular em 12 meses, com variações similares entre os grupos de PCR >2,87 mg/l e ≤2,87 mg/l. Foi observada ausência de progressão radiográfica usando quaisquer dos parâmetros >90% dos pacientes em todos os grupos, ou seja, em 12 meses 95,9%, 94,9% e 97,9% dos pacientes que receberam tofacitinibe 5 mg 2x/dia ao dia, tofacitinibe 10 mg 2x/dia, e adalimumabe, respectivamente, não mostraram progressão radiográfica (Tabela 18). Destaca-se que, apesar do adalimumabe ter sido incluído como comparador ativo no ensaio clínico OPAL Broaden, pelo desenho do estudo, não foi possível definir padrão de comparação com o tofacitinibe.

Tabela 18. Resultado da eficácia do tofacitinibe e adalimumabe medida por meio das mudanças estruturais, em 12 meses, de acordo com a avaliação realizada por Van Der Heijde et al., 2017. (67)

	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=107)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=104)	Adalimumabe 40mg 2x/mês (N=106)
Não progressão segundo escore Sharp modificado (variação ≤0,5), N/N1 (%)	94/98 (95,9)	94/99 (94,9)	93/95 (97,9)
Não progressão segundo escore sharp modificado (variação ≤0), N/N1 (%)	89/98 (90,8)	92/99 (92,9)	91/95 (95,8)
Varição a partir da <i>baseline</i> do escore Sharp modificado - média dos mínimos quadrados (EP) [N1]			
Todos os pacientes	0,01 (0,067) [98]	-0,01 (0,067) [99]	-0,07 (0,069) [95]
PCR>2,87mg/L na <i>baseline</i>	0,06 (0,054) [61]	-0,03 (0,055) [61]	-0,08 (0,056) [58]
PCR≤2,87mg/L na <i>baseline</i>	-0,07 (0,067) [37]	0,00 (0,066) [38]	-0,05 (0,069) [37]
Varição a partir da <i>baseline</i> para erosão - média dos mínimos quadrados (EP) [N1]			
Todos os pacientes	0,02 (0,059) [98]	-0,00 (0,059) [99]	-0,06 (0,062) [95]
PCR>2,87mg/L na <i>baseline</i>	0,07 (0,054) [61]	-0,02 (0,054) [61]	-0,08 (0,056) [58]
PCR≤2,87mg/L na <i>baseline</i>	-0,06 (0,066) [37]	0,00 (0,066) [38]	-0,05 (0,068) [37]
Varição a partir da <i>baseline</i> para redução do espaço articular - média dos mínimos quadrados (EP) [N1]			
Todos os pacientes	-0,01 (0,021) [98]	-0,01 (0,021) [99]	-0,01 (0,021) [95]
PCR>2,87mg/L na <i>baseline</i>	-0,01 (0,017) [61]	-0,00 (0,017) [61]	-0,01 (0,017) [58]
PCR≤2,87mg/L na <i>baseline</i>	0,00 (0,21) [37]	-0,00 (0,020) [38]	-0,00 (0,021) [37]

N1: N de pacientes com dados disponíveis; PCR: proteína C reativa; EP: erro padrão.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Os autores concluíram que pacientes tratados com tofacitinibe apresentaram variações mínimas no escore Sharp modificado em 12 meses, independentemente dos níveis de PCR na *baseline*. Adicionalmente, no mesmo período, >90% dos pacientes que receberam tofacitinibe ou adalimumabe atenderam aos critérios para não-progressão radiográfica.

Burmester et al., 2018 (68)

Burmester *et al.*, 2018 (68) caracterizaram os efeitos do tofacitinibe na contagem absoluta de linfócitos e contagem do subconjunto de linfócitos em pacientes com AP. Para isso, os dados dos estudos OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond (47) foram combinados e calculadas em medianas, em seis meses de avaliação. A taxa de incidência de infecções graves foi avaliada e confirmada de acordo com as categorias na contagem absoluta de linfócitos ($\geq 2,0$, $<2,0$ – $1,5$, $<1,5$ – $1,0$ e $<1,0$ – $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$) em até 12 meses.

Ao todo, foram incluídos 238, 236, 106 e 236 pacientes nos grupos tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia, adalimumabe 40mg 2x/mês e placebo, respectivamente. Em seis meses, foi observada uma redução mínima da mediana da contagem absoluta de linfócitos nos pacientes que receberam tofacitinibe 5mg 2x/dia, tofacitinibe 10mg 2x/dia ou placebo (até o mês três). A contagem do subconjunto de linfócitos se mostrou similar à contagem absoluta de linfócitos para as doses de tofacitinibe e para o placebo (Tabela 19.). As células B mostraram aumento numérico entre os tratamentos. Nos pacientes tratados com adalimumabe foi observado aumento da contagem absoluta de linfócitos e da contagem do subconjunto de linfócitos em seis meses.

Tabela 19. Contagem absoluta de linfócitos e contagem do subconjunto de linfócito-mediana (amplitude) em seis meses, segundo a análise conduzida por Burmester et al., 2018. (68)

	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=238)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=236)	Adalimumabe 40mg 2x/mês (N=106)	Placebo (N=236)
Contagem absoluta de linfócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)				
Baseline	1,74 (0,78-5,24)	1,71 (0,72-4,20)	1,62 (0,79-3,20)	1,69 (0,60-3,78)
Mês 3	1,71 (0,60-4,38)	1,75 (0,47-4,74)	1,96 (1,11-3,80)	1,69 (0,65-3,45)
Mês 6	1,68 (0,22-4,42)	1,68 (0,55-4,51)	1,88 (0,87-4,69)	-
Total de células T: CD3+ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)				
Baseline	1,32 (0,48-3,88)	1,35 (0,44-3,60)	1,27 (0,43-2,73)	1,28 (0,26-3,04)
Mês 3	1,30 (0,41-4,45)	1,33 (0,49-3,18)	1,44 (0,62-3,04)	1,35 (0,34-2,69)
Mês 6	1,25 (0,28-3,66)	1,33 (0,26-3,30)	1,47 (0,71-4,08)	-
Células T-helper: CD4+ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)				

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Baseline	0,88 (0,32-3,24)	0,87 (0,26-2,68)	0,78 (0,32-2,04)	0,84 (0,08-2,54)
Mês 3	0,88 (0,29-3,77)	0,90 (0,32-2,30)	0,93 (0,28-2,15)	0,87 (0,22-2,15)
Mês 6	0,84 (0,22-2,64)	0,91 (0,20-2,58)	0,91 (0,44-2,60)	-
Células T citotóxicas: CD8+ ($\times 10^3/mm^3$)				
Baseline	0,41 (0,10-1,40)	0,40 (0,08-1,03)	0,39 (0,07-1,16)	0,41 (0,06-1,32)
Mês 3	0,38 (0,08-1,43)	0,38 (0,09-1,08)	0,44 (0,09-1,17)	0,43 (0,07-1,18)
Mês 6	0,37 (0,05-1,20)	0,36 (0,04-1,32)	0,50 (0,12-1,57)	-
Células B: CD19+ ($\times 10^3/mm^3$)				
Baseline	0,21 (0,00-1,48)	0,20 (0,00-1,30)	0,18 (0,01-0,62)	0,21 (0,00-1,15)
Mês 3	0,27 (0,01-1,08)	0,30 (0,01-1,42)	0,27 (0,02-0,99)	0,22 (0,01-0,93)
Mês 6	0,26 (0,01-1,32)	0,28 (0,00-1,22)	0,26 (0,02-0,95)	-
Células NK: CD16+56+ ($\times 10^3/mm^3$)				
Baseline	0,23 (0,06-1,39)	0,22 (0,06-0,94)	0,22 (0,03-0,60)	0,20 (0,04-0,75)
Mês 3	0,20 (0,04-0,79)	0,18 (0,03-0,75)	0,22 (0,05-0,66)	0,22 (0,03-0,71)
Mês 6	0,19 (0,04-0,83)	0,19 (0,04-1,09)	0,25 (0,05-0,75)	-

Em seis meses nenhum paciente que recebeu tofacitinibe ou adalimumabe apresentou contagem absoluta de linfócitos $<0,5 \times 10^3/mm^3$; entretanto, em três meses, um paciente que recebeu placebo apresentou este parâmetro, o que levou a descontinuação do tratamento.

Em 12 meses as infecções sérias foram reportadas por sete pacientes tratados com tofacitinibe (incluindo dois tratados anteriormente com placebo) e um paciente tratado com adalimumabe; destes, um caso de infecção séria (paciente placebo + tofacitinibe) ocorreu em período superior a seis meses após início do tratamento. Não foram reportados dados que indicassem aumento do risco de infecções sérias em qualquer categoria da contagem absoluta de linfócitos.

Os autores concluíram que, em até seis meses, pacientes com AP ativa tratados com tofacitinibe apresentaram variações mínimas da contagem absoluta de linfócitos e contagem do subconjunto de linfócitos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Helliwell et al., 2018 (69)

Helliwell *et al.*, 2018 (69) avaliaram o efeito do tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia no tratamento dos pacientes com AP ativa. Para isto, foram utilizados dados dos estudos OPAL Broaden (46) e OPAL Beyond. (47) Os desfechos compostos avaliados foram *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS), *Disease Activity Score 28 joints* (DAS28), *Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis* (DAREA/DAPSA) e *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI).

Ambas as doses de tofacitinibe mostraram melhora nos desfechos compostos em comparação com o placebo, após três meses de tratamento. No estudo OPAL Broaden, os efeitos do adalimumabe nestes desfechos foram similares aos do tofacitinibe. No mês três, a magnitude do efeito foi similar entre os tratamentos ativos, variando de 0,90 (DAREA/DAPSA para tofacitinibe 5mg 2x/dia) a 2,40 (PASDAS para tofacitinibe 10mg 2x/dia) no estudo OPAL Broaden, e de 0,81 (DAREA/DAPSA para tofacitinibe 5mg 2x/dia) para 1,84 (PASDAS para tofacitinibe 10mg 2x/dia) no OPAL Beyond.

Os autores concluíram que o uso de tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia aumentou os escores dos desfechos compostos em comparação com placebo no período de três meses, nos pacientes com AP.

Mease et al., 2018 (70)

Mease *et al.*, 2018 (70) avaliaram o risco de eventos tromboembólicos venosos (TEV), que engloba casos de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), em pacientes com artrite reumatoide, psoríase, AP e colite ulcerativa tratados com tofacitinibe. Para isso, foram utilizados os dados dos estudos clínicos de fase 2 e fase 3 do programa de desenvolvimento de tofacitinibe para as indicações citadas acima. Os dados foram estratificados em duas coortes: uma controlada por placebo e uma de comparação das doses do tofacitinibe (5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia).

Na coorte controlada por placebo, ocorreram dois eventos de TEV no grupo placebo: um paciente com TVP e um paciente com TEP; não houve relato de TEV nos grupos tratados com tofacitinibe. Na coorte de comparação de doses de tofacitinibe, ocorreram dois casos de TVP nos pacientes tratados para artrite reumatoide (um caso no grupo tofacitinibe 5mg 2x/dia e um caso no

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia) e um caso de TVP em um paciente com AP (tofacitinibe 10 mg 2x/dia). Ocorreram também dois casos de TVP no grupo que recebia metotrexato e nenhum evento no grupo de adalimumabe. Ocorreram cinco casos de TEP na coorte de comparação de doses, todos em pacientes com artrite reumatoide (dois casos recebiam 5mg 2x/dia e três recebiam 10 mg 2x/dia).

A taxa de incidência de TEP para tofacitinibe 5 mg (0,1 a cada 100 pacientes/ano, IC 95% 0,0 – 0,4) e tofacitinibe 10 mg (0,2, IC 05% 0,0 – 0,4) é similar às taxas do registro CORRONA para pacientes tratados com tofacitinibe (IR 0,1 IC 95% 0,0 – 0,4), MMCDs biológicos (IR 0,2, IC 95% 0,1 – 0,3) e MMCDs sintéticos (IR 0,2, IC 95% 0,0 – 0,5).

Os autores concluíram que não há evidência de aumento de risco de eventos tromboembólicos com o uso de tofacitinibe para AP em comparação com outros tratamentos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO, DE ATS E GUIDELINES CLÍNICOS

O tofacitinibe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2012 e 2017, respectivamente. (6, 7)

Na ANVISA, o medicamento foi aprovado para tratamento da artrite reumatoide em 2014, para artrite psoríaca em 2018 e para retocolite ulcerativa em 2019. (5, 8, 49)

Com relação às agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, em agosto de 2018, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o uso do tofacitinibe em combinação com metotrexato para pacientes adultos com AP ativa, nas seguintes condições: (71)

- Artrite periférica com três ou mais articulações edemaciadas e três ou mais articulações dolorosas e;
- Que não tenham apresentado resposta adequada para pelo menos dois MMCD sintéticos, administrados individualmente ou em combinação; ou
- Que foram previamente tratados com agente anti-TNF e que não apresentaram resposta adequada em 12 semanas de tratamento ou pararam de responder após 12 semanas, ou que apresentam contraindicação a esses agentes.

Em termos de *guidelines* médicos, o *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomenda o tratamento da AP com MMCD alvo-específicos (classe que inclui o tofacitinibe) para pacientes que falharam ao tratamento com MMCD sintético e para pacientes que são contraindicados ou falharam ao primeiro MMCD biológico. (72)

Por último, é importante destacar que, como o tofacitinibe foi registrado mais recentemente para AP, até este momento, não houve tempo hábil para a sua avaliação por mais agências de ATS e nem pelos *guidelines* médicos, como acontece para a indicação de artrite reumatoide.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

6 METANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA

Com o objetivo de corroborar com os dados clínicos do tofacitinibe para tratamento da AP moderada a grave apresentados anteriormente e, considerando a ausência de estudos de comparação direta entre os MMCD biológicos ofertados pelo SUS, foi realizada uma análise estatística de comparação indireta, com o objetivo de avaliar as possíveis diferenças entre as intervenções em termos de eficácia e segurança.

6.1 Objetivo

Avaliar a eficácia do tofacitinibe em relação aos MMCD ofertados pelo SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe) no tratamento de pacientes com AP moderada a grave refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos (metotrexato, leflunomida, sulfassalazina ou ciclosporina) ou MMCD biológicos, por meio de uma comparação indireta. Os desfechos avaliados foram ACR20, ACR50, ACR70 e PASI75.

6.2 Método

6.2.1 Busca na literatura e critérios de inclusão

Foi realizada uma revisão sistemática para identificar os estudos que compararam o tofacitinibe com placebo, conforme descrito na subseção “4.2 Estratégia de busca” na seção “4 Evidências científicas”.

Adicionalmente, foram realizadas buscas específicas para os comparadores em documentos do NICE, com o objetivo de identificar os estudos pivotais de cada comparador e suas subanálises, tendo o placebo como comparador comum. Foi realizada uma busca adicional em revisões sistemáticas e metanálises mais recentes sobre tais fármacos para a referida indicação. Foram incluídos estudos pivotais de adalimumabe, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe em pacientes com AP, refratários ou intolerantes a MMCD sintéticos ou MMCD biológicos.

Foram excluídos os estudos conduzidos apenas em pacientes com intolerância ou resposta inadequada aos AINEs ou sem especificação de intolerância ou refratariedade a qualquer tratamento prévio, utilizado como comparador nesta análise.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

6.2.2 Análise estatística

Para a comparação dos cinco medicamentos incluídos na análise (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe) *versus* tofacitinibe, adotou-se o ACR50 como desfecho primário. Os desfechos secundários utilizados foram ACR20, ACR70 e PASI 75, cujas definições estão mostradas na Tabela 20.

Tabela 20. Definição dos desfechos incluídos na metanálise indireta dos MMCD biológicos e tofacitinibe para tratamento da artrite psoriásica moderada a grave.

Desfecho	Definição
ACR20/50/70	Redução de até 20%, 50% ou 70% no número de articulações edemaciadas/doloridas concomitantemente à redução de até 20%, 50% ou 70% em 3 de 5 parâmetros adicionais (avaliação de dor - paciente, condição geral de saúde – paciente e médico, grau de incapacidade definida pelo paciente e ESR ou CRP)
PASI75	Melhora de 75% na área afetada e severidade da psoríase

O ACR50 foi adotado como desfecho primário por apresentar maior relevância clínica quanto à eficácia dos medicamentos utilizados para o tratamento da AP e para se avaliar a equivalência entre os tratamentos. É importante ressaltar que a definição de equivalência não implica em igualdade de eficácia, mas que as diferenças existentes não apresentam magnitude suficiente para que um medicamento deva ser escolhido para o tratamento em detrimento a outra terapia.

Inicialmente, os estudos por comparador específico *versus* placebo, foram agrupados por meio de uma metanálise de resultados agrupados (*pooled results analysis*) para cada um dos desfechos avaliados, com cada um dos medicamentos envolvidos na metanálise como um subgrupo. Havendo diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos, foi realizada uma metanálise de comparação indireta, por meio do método de Bucher⁴, para se identificar a presença de diferenças estatisticamente significativas entre tofacitinibe e seus comparadores. Dada a heterogeneidade dos estudos, adotou-se um modelo de efeitos aleatórios para a análise de resultados agrupados. (73)

⁴ Este método é considerado aceitável e recomendado por diversas agências de ATS ao redor do mundo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

6.3 Resultados

6.3.1. Estudos incluídos e desfechos

A Tabela 21 e Tabela 22 apresentam os estudos incluídos e seus respectivos desfechos para a indicação de pacientes refratários ou intolerantes a MMCD sintéticos e biológicos, respectivamente.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 21. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoríase em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos.

Estudo, ano	Intervenção	Intervenção					Placebo						
		ACR20	ACR50	ACR70	PASI75	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75
Mease et al., 2017 (46)	Tofacitinibe	54/107	30/107	18/107	35/82	35/105	10/105	5/105	-	10/105	5/105	-	12/82
Antoni et al., 2005 (74)	Infliximabe	34/52	24/52	15/52	-	5/52	0/52	0/52	-	0/52	0/52	-	-
Antoni et al., 2005 (75)	Infliximabe	58/100	36/100	15/100	64/100	11/100	3/100	1/100	-	3/100	1/100	-	2/100
Kavanaugh et al., 2009 (76)	Golimumabe	74/146	44/146	16/146	44/109	10/113	1/113	1/113	-	1/113	1/113	-	2/79
McInnes et al., 2015 (77)	Secuquinumabe	40/63	28/63	17/63	20/36	10/63	4/63	1/63	-	4/63	1/63	-	6/31

Tabela 22. Estudos incluídos e os desfechos analisados na comparação indireta do tofacitinibe e os comparadores no tratamento da artrite psoríase em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD biológicos.

Estudo, ano	Intervenção	Intervenção					Placebo						
		ACR20	ACR50	ACR70	PASI75	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75
Gladman et al., 2017 (47)	Tofacitinibe	65/131	39/131	22/131	17/80	31/131	19/131	13/131	-	19/131	13/131	-	12/86
Genovese et al., 2007 (78)	Adalimumabe	20/51	13/51	7/51	-	8/49	1/49	0/49	-	1/49	0/49	-	-
McInnes et al., 2015 (77)	Secuquinumabe	15/33	9/33	5/33	7/11	5/35	3/35	0/35	-	3/35	0/35	-	1/12

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

6.3.2. Metanálise de resultados agrupados

A) Pacientes refratários ou intolerantes a MMCD sintéticos

As Figura 4 a 7 mostram, na forma de metanálise, os resultados agrupados para os desfechos ACR50, ACR20, ACR70 e PASI75, respectivamente. Apenas para o desfecho ACR70 houve equivalência estatística entre todos os comparadores. Desta forma, pode-se afirmar não haver diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e seus comparadores, quanto ao desfecho ACR70.

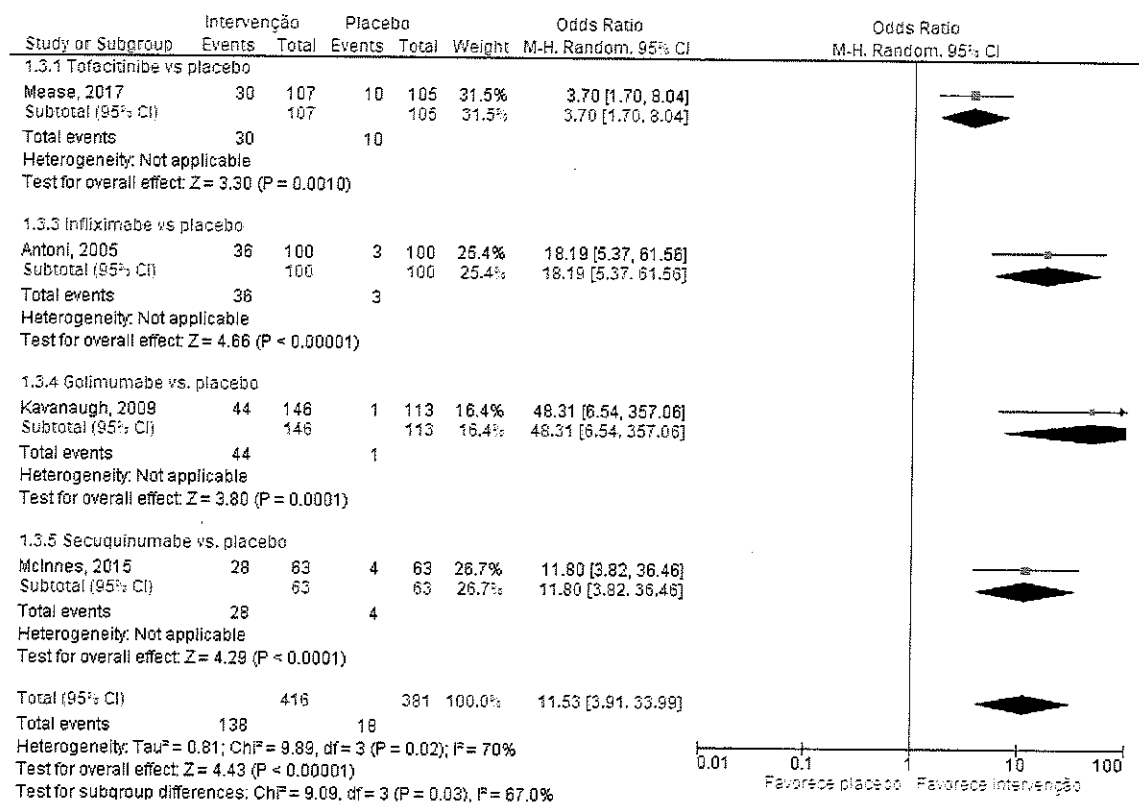


Figura 4. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR50, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

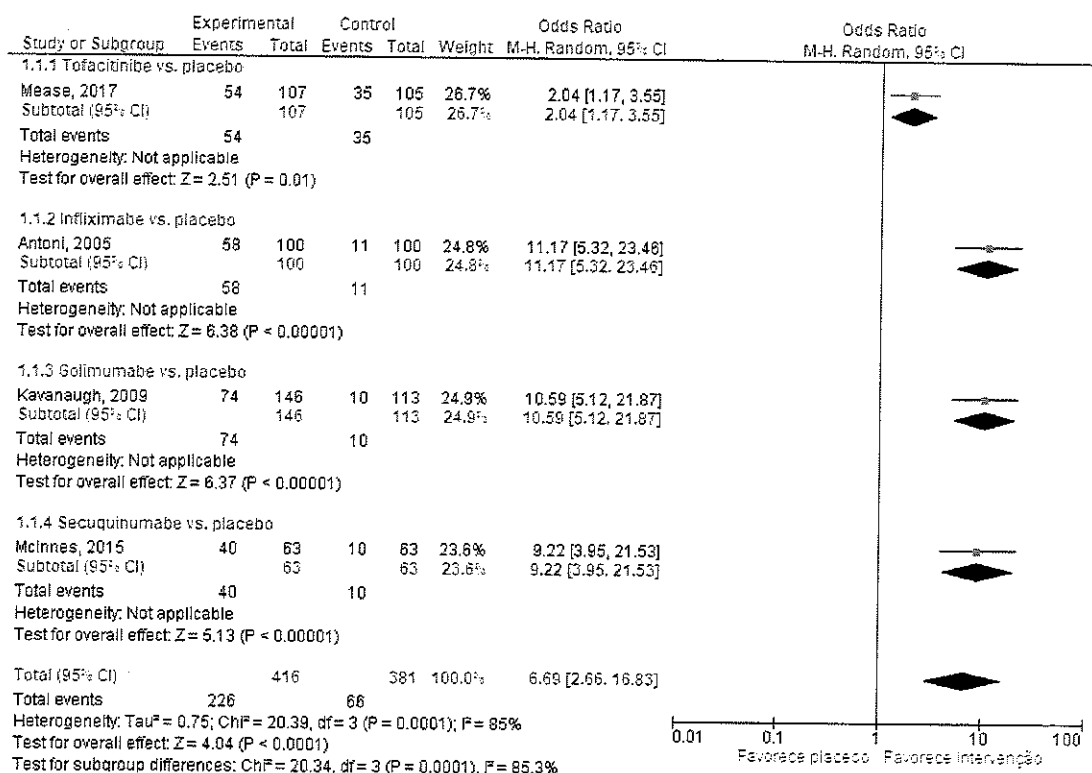


Figura 5. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR20, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS.

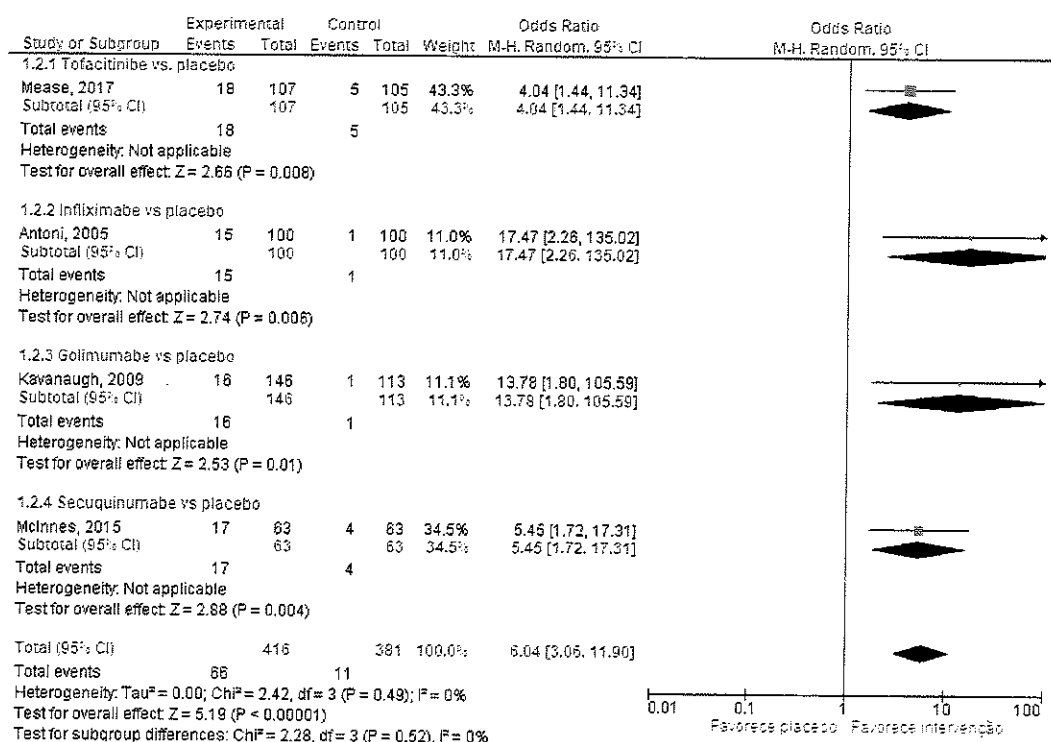


Figura 6. Metanálise dos resultados agrupados para o desfecho ACR70, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

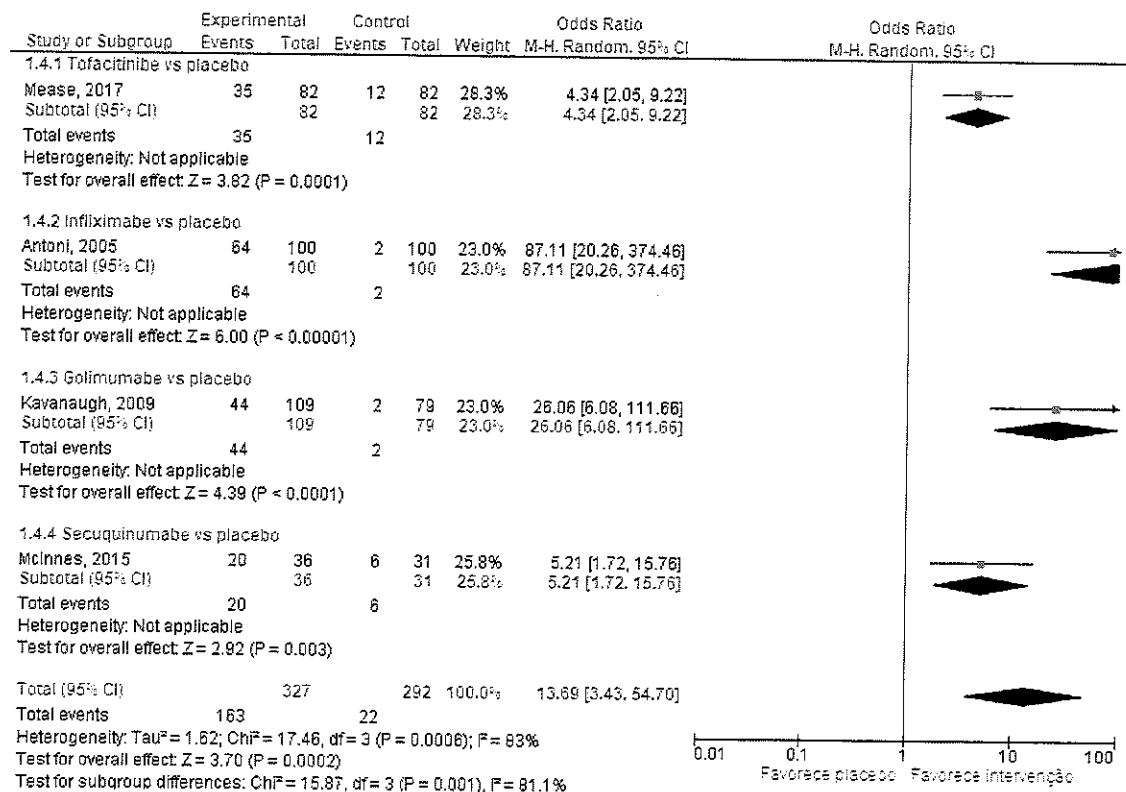


Figura 7. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho PASI75, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoríaca moderada a grave e refratários aos MMCD sintéticos ofertados pelo SUS.

B) Pacientes refratários ou intolerantes a MMCD biológicos

As Figura 8 Figura 9a 11 apresentam, na forma de metanálise, os resultados agrupados para os desfechos ACR50, ACR20, ACR70 e PASI75, respectivamente. Como resultado, em síntese, tofacitinibe foi equivalente a todos os comparadores, para todos os desfechos, em pacientes refratários ou intolerantes ao MMCD biológicos ofertados pelo SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

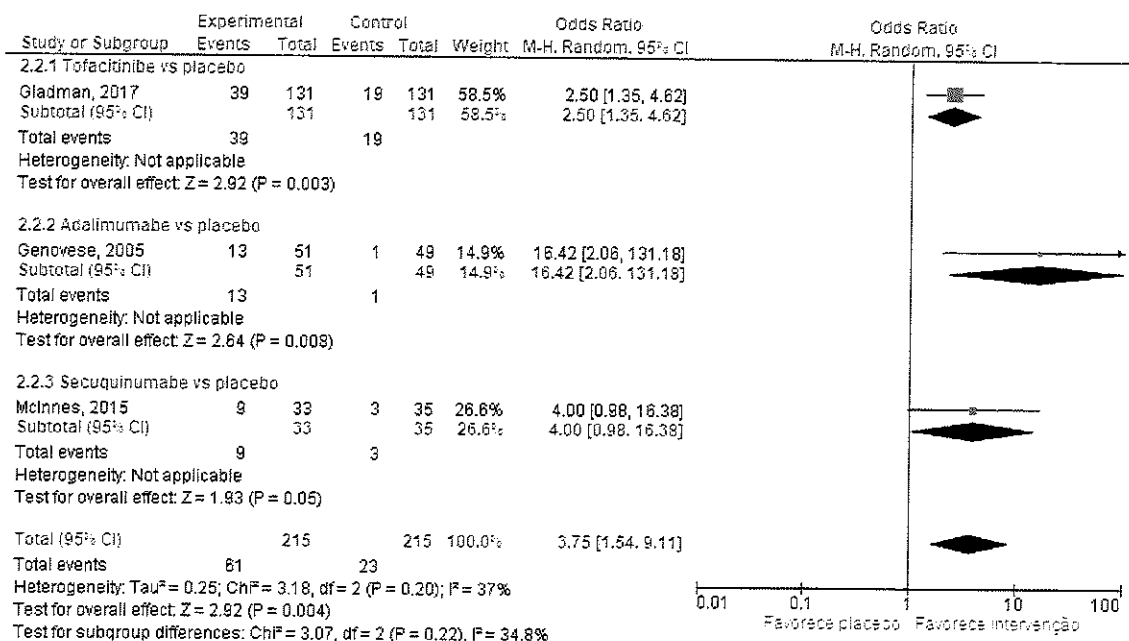


Figura 8. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR50, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS.

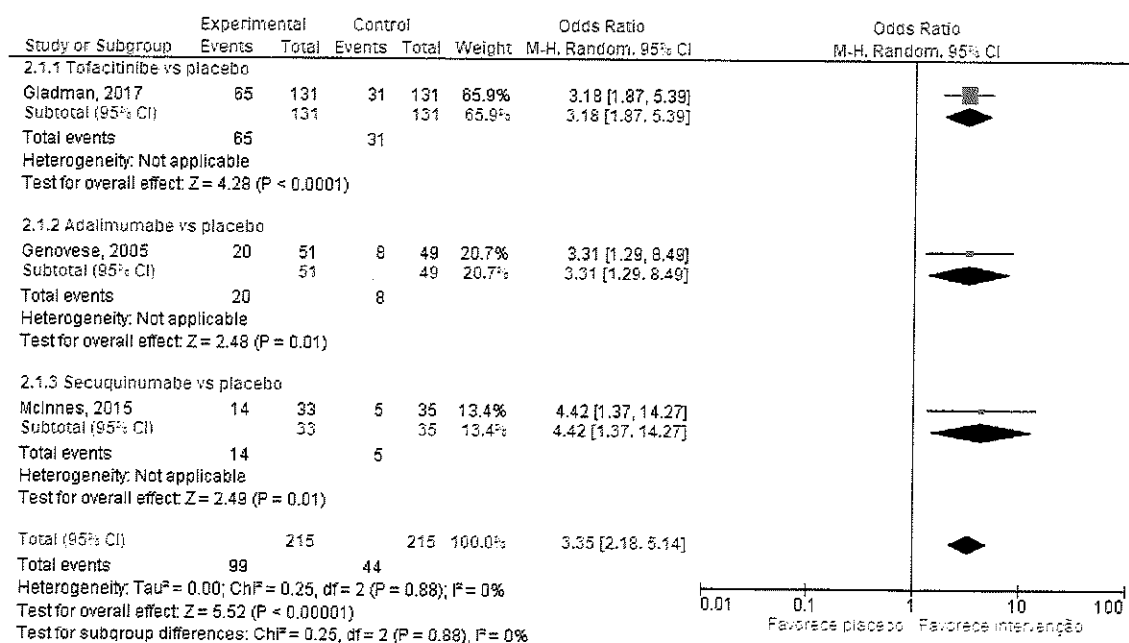


Figura 9. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR20, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

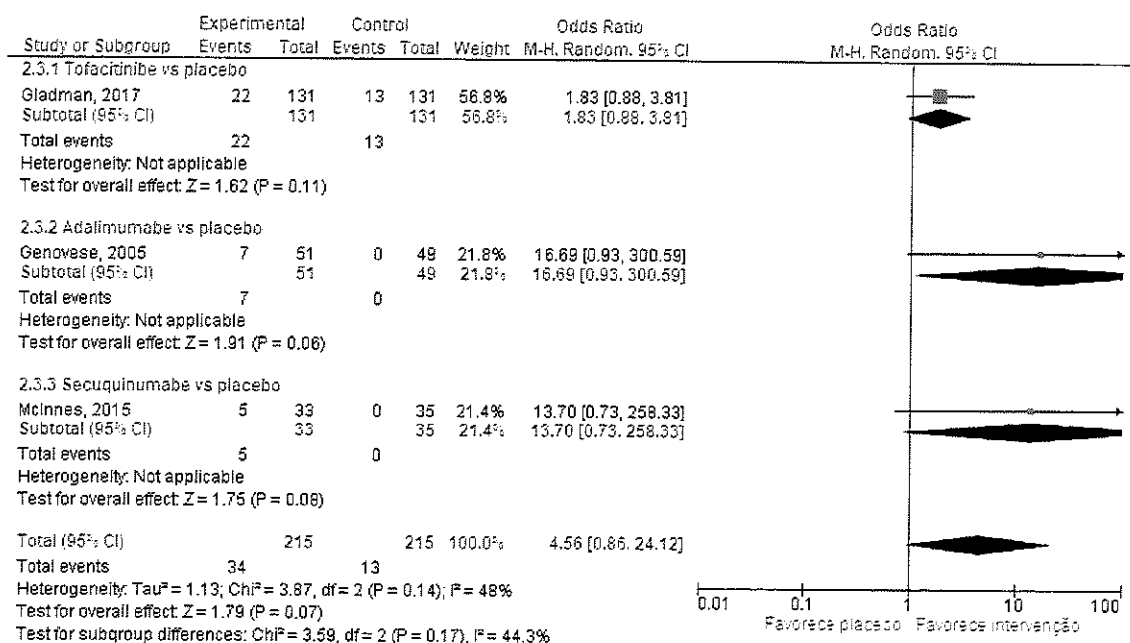


Figura 10. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho ACR70, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS.

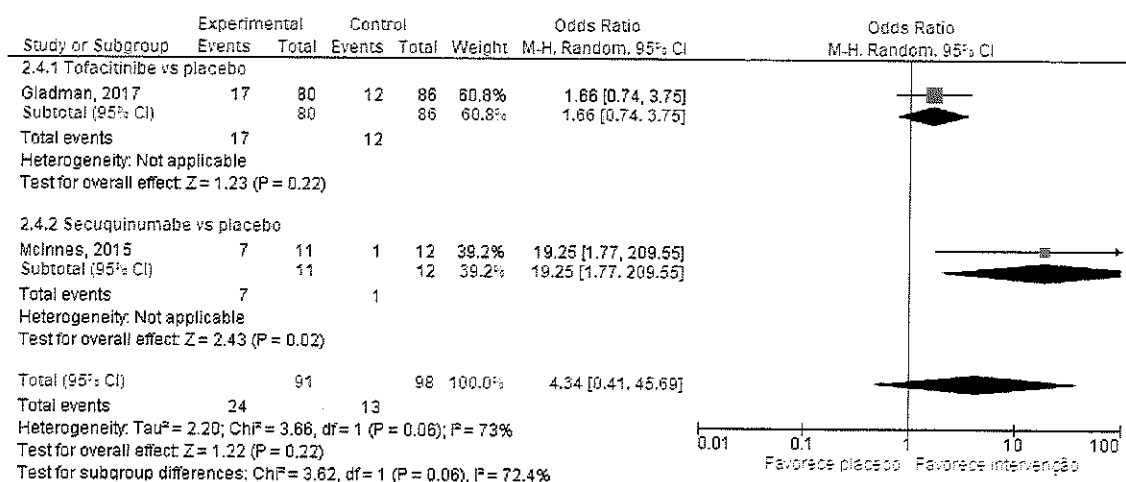


Figura 11. Metanálise dos resultados agrupados –para o desfecho PASI75, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave e refratários aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS.

6.3.3. Metanálise de comparação indireta

Para a determinação de diferenças estatisticamente significativas adotou-se um nível de confiança de 5%. Os resultados foram apresentados como *odds ratio* (OR) com IC 95%.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

A) Pacientes refratários ou intolerantes a MMCD sintéticos

A Tabela 23 apresenta os resultados da metanálise de comparação indireta para as comparações de tofacitinibe *versus* infliximabe, golimumabe e secuquinumabe em pacientes com AP refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos.

Ao avaliar os resultados, nota-se que não houve diferença significativa para o desfecho ACR50 quando comparado a secuquinumabe. Da mesma forma, tofacitinibe apresentou eficácia equivalente para o desfecho ACR70 em relação a todos os comparadores da análise. Por fim, o tofacitinibe também foi equivalente a secuquinumabe ao avaliar o desfecho PASI75.

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.

B) Pacientes refratários ou intolerantes a MMCD biológicos

A Tabela 24 apresenta os resultados da metanálise de comparação indireta para o uso de tofacitinibe *versus* adalimumabe e tofacitinibe *versus* secuquinumabe em pacientes com AP refratários ou intolerantes aos MMCD biológicos. Ao analisar os IC 95%, os valores obtidos demonstram que o uso de tofacitinibe é equivalente ao uso de adalimumabe ou secuquinumabe independente do desfecho avaliado em pacientes refratários ou intolerantes aos MMCD biológicos.

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.

Pode-se concluir que, indiretamente, o tofacitinibe pode ser considerado equivalente aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS em termos de eficácia no tratamento da AP ativa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

moderada a grave (medida pelos desfechos ACR20, ACR50, ACR70 e PASI75), tanto em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos. Por esse motivo, adotou-se como análise econômica, o modelo de custo-minimização, como mostrado no capítulo a seguir.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DOS SUS

7.1 Objetivo

Elaborar uma avaliação econômica do uso do tofacitinibe no tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com os MMCD sintéticos ou biológicos ofertados pelo SUS, por meio de uma análise de custo-minimização.

7.2 População-alvo

Pacientes adultos diagnosticados com AP ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos ofertados pelo SUS.

7.3 Horizonte temporal

Foi adotado um horizonte temporal de um ano (52 semanas). Este horizonte de tempo foi considerado suficiente para avaliar as variações de custo de tratamento com os medicamentos sob a perspectiva do SUS, seguindo o mesmo padrão adotado previamente em análises com escopo similar ao proposto neste documento, como o Relatório de Recomendação da CONITEC referente a incorporação de secuquinumabe para o tratamento da artrite psoriásica, publicado em janeiro de 2019. (45)

7.4 Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.

7.5 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o tofacitinibe em relação aos comparadores adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe, medicamentos atualmente disponíveis no SUS e recomendados no PCDT da AP. A análise foi dividida em período de indução e manutenção, visto que para alguns dos medicamentos comparadores, a dose varia de acordo com o tipo de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

tratamento. Ressalta-se que, para o tofacitinibe, não há diferenciação em termos de dose de indução e manutenção.

7.6 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto, pois de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, (79) a taxa de desconto é somente utilizada em análises com horizonte temporal superior a um ano.

7.7 Desfechos

Os desfechos econômicos contemplados na análise foram custos médicos diretos, em particular, o custo de aquisição dos medicamentos avaliados. Não foram incluídos os seguintes custos:

- a) Custos com materiais necessários para infusão, pois possuem um valor de reembolso muito pequeno para o SUS e não influenciariam o resultado da análise;
 - b) Custo de acompanhamento dos pacientes tratados, visto que esta opção se baseia no fato de que estes custos se mostram redundantes, pois entram igualmente em todos os braços comparadores, não proporcionando custo adicional ao tratamento;
 - c) Custos indiretos, como aqueles relacionados ao absenteísmo, uma vez que a perspectiva adotada se baseia no SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.
- (79)

7.8 Modelo econômico

Foi desenvolvida uma análise de custo-minimização com base na eficácia equivalente do tofacitinibe em relação aos MMCD biológicos ofertados pelo SUS para o tratamento da AP (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquimumabe). Este tipo de análise é definido como um tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

prática clínica. Adotou-se esse modelo, visto que a metanálise indireta mostrou similaridade de efetividade entre a intervenção e os comparadores, como mostrado no capítulo anterior.

7.9 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados no modelo referem-se exclusivamente aos custos de aquisição dos medicamentos comparadores, adotando-se os preços de aquisição pelo Ministério da Saúde e que foram devidamente publicados no Diário Oficial da União. Esses preços foram obtidos do Painel de Preços do Ministério da Economia ou do Banco de Preços em Saúde, considerando-se o preço público mais atualizado até a elaboração deste documento. (80)

Para os regimes posológicos, foram utilizadas as informações da bula do tofacitinibe, e as informações do PCDT para AP publicado pelo Ministério da Saúde, para adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe. (2, 48)

Tabela 25. Posologia e preço unitário do tofacitinibe e dos MMCD biológicos utilizados para o tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave.

Medicamento	Posologia	Quantidade ano 1	Quantidade demais anos, por ano	Preço unitário
Adalimumabe 40 mg	40 mg, SC, a cada 2 semanas	26	26	R\$ 477,34
Etanercepte 50 mg	50 mg, SC, a cada semana	52	52	R\$ 291,20
Golimumabe 50 mg	50 mg, SC, uma vez ao mês	12	12	R\$ 1.166,03
Infliximabe 100 mg	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6, e posteriormente, a cada 8 semanas	32	24	R\$ 882,00
Secuquinumabe dose 150mg	150 SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	32	26	R\$634,00
Secuquinumabe dose 300mg	2x 150mg SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	64	52	R\$634,00
Tofacitinibe 5 mg	5mg, oral, 2x ao dia	730	730	R\$ 15,17

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

No caso do tofacitinibe, considerou-se o preço de R\$ 910,00 a caixa contendo 60 comprimidos, quantidade suficiente para o tratamento de um paciente por um mês. Sobre este preço proposto para incorporação, cabem os seguintes comentários:

- a) Esse preço corresponde a 84% de redução em relação ao Preço Fábrica 18% publicado pela CMED em julho de 2019;
- a) Em relação ao PMVG publicado pela CMED em julho de 2019, o preço de R\$ 910,00 corresponde a um desconto de 80%;
- b) **Esse medicamento possui carga tributária de ICMS (18%) e PIS/COFINS (12%), totalizando uma carga tributária de 30%, o que não acontece com os outros MMCD biológicos ofertados pelo SUS.** Portanto, o preço e, conseqüentemente, o custo de tratamento com o tofacitinibe (R\$ 910,00) corresponde ao medicamento onerado de tais impostos. Caso o MS busque a desoneração, o preço isento de ICMS e PIS/COFINS é de R\$ 637,00.

Para a definição da dose média do infliximabe (peso-dependente), assumiu-se o peso médio 67,5 kg, por paciente. Este parâmetro foi posteriormente testado em análise de sensibilidade.

Ressalta-se que ao considerar o peso médio de 67,5 kg, a dose recomendada por aplicação para o infliximabe é de 337,5 mg. Inicialmente, considerou-se a utilização de quatro frascos de 100mg por dose, arredondando o número de frascos para cima. Em uma análise de sensibilidade, foi considerada a alteração no peso médio do paciente, permitindo a avaliação do custo de tratamento anual com três frascos por dose para avaliar o impacto da premissa adotada para o custeio deste comparador.

A bula do secuquinumabe apresenta duas diferentes posologias: Para pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com anti-TNF α , a dose recomendada é de 300 mg; para os demais pacientes, a dose recomendada é de 150 mg, podendo ser aumentada para 300mg com base na resposta clínica. Além dos tratamentos com MMCD biológicos, levantou-se o custo de tratamento com MMCD sintéticos, uma vez que o tofacitinibe deve ser administrado por via oral, com dose recomendada de 5mg administrada duas vezes ao dia, em combinação com MMCD sintéticos convencionais. (81) É importante salientar que os MMCD biológicos usados como comparadores na presente análise podem ser administrados tanto em monoterapia quanto em

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

terapia combinada com MMCD sintéticos; porém, considerou-se um cenário conservador, onde todos os comparadores serão avaliados em monoterapia, sem a adição dos custos de aquisição dos MMCD sintéticos.

Tabela 26. Posologia e custo unitário dos MMCD sintéticos utilizados na análise de custo-minimização do tofacitinibe para tratamento da artrite psoriásica moderada a grave.

Medicamento	Posologia	Quantidade anual	Preço unitário	Referência
Metotrexato 2,5 mg	7,5 a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana.	364 ¹	R\$0,54	Banco de preços em saúde (82)
Leflunomida 20 mg	20 mg, por via oral, uma vez/dia.	364	R\$5,05	Banco de preços em saúde (82)
Sulfassalazina 500 mg	500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em até três administrações (8/8 h).	1.456 ²	R\$0,73	Banco de preços em saúde (82)

1. Dose média de 16,25 mg por semana, aproximadamente 7 comprimidos por semana;

2. Dose média de 1.750 mg por dia, aproximadamente 4 comprimidos por dia;

Para a composição do custo de tratamento, considerou-se que os MMCD sintéticos possuem participações de mercado diferentes de acordo com sua indicação de uso no PCDT do Ministério da Saúde. Como não foi possível avaliar esta participação, pela limitação ao acesso à base de dados do DATASUS, considerou-se que 70% dos pacientes em tratamento com tofacitinibe utilizariam metotrexato, 20% leflunomida e, por fim, 10% utilizariam sulfassalazina.

7.10 Resultados

Considerando as posologias, custos unitários e participações de mercado dos MMCD sintéticos, calculou-se o custo anual de tratamento para cada comparador avaliado. A Tabela 27 apresenta o custo anual para o primeiro ano de tratamento, considerando a dose de indução, quando aplicável, e para os anos seguintes, a dose de manutenção do tratamento.

Tabela 27. Comparação do custo de tratamento da artrite psoriásica com tofacitinibe e dos MMCD biológicos.

Medicamento	Custo de tratamento por paciente por ano	
	Ano 1	Demais anos (manutenção)
Tofacitinibe	R\$11.682,86	R\$11.682,86
Adalimumabe	R\$12.410,84	R\$12.410,84
Etanercepte	R\$15.142,40	R\$15.142,40
Golimumabe	R\$13.992,36	R\$13.992,36
Infliximabe	R\$28.224,00	R\$ 21.168,00

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Secuquinumabe 150mg	R\$20.288,00	R\$16.484,00
Secuquinumabe 300mg	R\$40.576,00	R\$32.968,00

A Tabela 28 e Tabela 29 apresentam as diferenças absolutas e percentuais dos custos de tratamento do tofacitinibe e dos MMCD biológicos.

Tabela 28. Diferença do custo anual por paciente da artrite psoríaca entre tofacitinibe e dos MMCD biológicos.

Tofacitinibe vs comparador	Diferença do custo de tratamento por paciente por ano	
	Ano 1 (indução)	Demais anos (manutenção)
Adalimumabe	- R\$727,98	- R\$727,98
Etanercepte	- R\$3.459,54	- R\$3.459,54
Golimumabe	- R\$16.541,14	- R\$9.485,14
Infliximabe	- R\$2.309,50	- R\$2.309,50
Secuquinumabe 150mg	- R\$8.605,14	- R\$4.801,14
Secuquinumabe 300mg	- R\$28.893,14	- R\$21.285,14

Tabela 29. Diferença percentual do custo anual por paciente da artrite psoríaca entre tofacitinibe e dos MMCD biológicos.

Tofacitinibe) vs comparador	Diferença percentual do custo de tratamento por paciente por ano	
	Ano 1	Demais anos, por ano
Adalimumabe	- 5,87%	- 5,87%
Etanercepte	- 22,85%	- 22,85%
Golimumabe	- 58,61%	- 44,81%
Infliximabe	- 16,51%	- 16,51%
Secuquinumabe 150mg	- 42,41%	- 29,13%
Secuquinumabe 300mg	- 71,21%	- 64,56%

Os resultados da análise de custo-minimização mostram que o tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento por paciente por ano em relação a todos os MMCD biológicos ofertados pelo SUS para o tratamento da AP. No ano 1, essas diferenças variam de aproximadamente R\$ 728,00 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 29 mil (em relação ao secuquinumabe 300mg).

Ao considerar os demais anos, que correspondem ao tratamento de manutenção, a diferença nos custos de tratamento variam de R\$ 728 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 22 mil (em relação ao secuquinumabe 300mg).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

7.11 Análise de sensibilidade univariada

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Levando esses pontos em consideração, decidiu-se por variar o peso médio dos pacientes, tendo em vista que o infliximabe possui regime posológico peso-dependente, permitindo avaliar a influência deste parâmetro no custo de tratamento anual dos pacientes. Para a presente análise, o peso médio de 67,5kg foi variado de 60kg a 72kg.

A alteração do peso médio para 60kg leva à uma diminuição do número de frascos de infliximabe necessários por dose, pois, de acordo a posologia de 5mg/kg, serão necessários três frascos por aplicação. Com esta variação, o custo anual de tratamento para este comparador diminuiu substancialmente, chegando ao valor de R\$ 21.168,00 no primeiro ano e R\$ 15.876,00 nos demais anos. A variação máxima de 76kg não provocou alteração no número de frascos necessários por dose, conseqüentemente, não houve alteração no custo de tratamento anual.

O resultado da análise de sensibilidade univariada não alterou o cenário-base apresentado, ou seja, o parâmetro não mostrou sensibilidade suficiente para modificar o cenário de menor custo de tratamento anual, por paciente do tofacitinibe em relação aos seus comparadores.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma determinada tecnologia. A sua finalidade é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto específico de saúde. A AIO permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

A presente análise foi desenvolvida com o intuito de simular o impacto orçamentário da possível introdução do tofacitinibe como opção de tratamento da AP ativa moderada a grave em pacientes que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos, na perspectiva do SUS.

8.1 População elegível

O cálculo da população elegível foi realizado por meio dos dados obtidos do DATASUS. (82) A busca foi realizada no banco de dados utilizando, inicialmente como filtro, o CID para artrite psoriásica (CID 10 – M07). Após a obtenção do número de pacientes acometidos por AP, o resultado foi estratificado pelos MMCD biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Pacientes que utilizam secuquinumabe não foram incluídos nessa busca pois o medicamento ainda não se encontrava disponível no período avaliado na consulta. Foram considerados pacientes únicos tratados com MMCD biológicos no período de 2013 a 2017.

A população elegível para o período de 2020 a 2024 foi projetada com base no crescimento calculado da população obtida na busca entre 2013 e 2017 e dividida em dois diferentes cenários descritos abaixo.

8.1.1 Cenário 1

No cenário 1, foram considerados pacientes que, a cada ano, iniciam o tratamento com MMCD biológicos pela primeira vez. Partiu-se da premissa de que estes pacientes foram previamente tratados com MMCD sintéticos e que, ao apresentarem falha terapêutica serão

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

candidatos ao tratamento com um MMCD biológico ofertado pelo SUS, conforme as recomendações do PCDT publicado pelo Ministério da Saúde.

Após aplicação dos filtros previamente citados no banco de dados do DATASUS, foram incluídos apenas pacientes que apresentaram o primeiro registro de uso de MMCD biológico no determinado ano. Assim, a Tabela abaixo mostra o número de pacientes com AP tratamento com um dos biológicos ofertados pelo SUS, no período de 2013 a 2017, ano a ano.

Tabela 30. Pacientes com artrite psoriásica e tratados com MMCD biológicos no âmbito do SUS, no período de 2013 a 2017.

MMCD biológicos	2013	2014	2015	2016	2017
Adalimumabe	1.510	1.608	1.858	1.848	2.037
Infliximabe	399	426	376	367	393
Etanercepte	1.005	1.004	912	997	965
Golimumabe	0	0	0	0	57
Total	2.914	3.038	3.146	3.212	3.452
Crescimento	-	4,26%	3,55%	2,10%	7,47%

A partir destes dados, projetou-se a população elegível para os anos de 2020 a 2024 considerando o crescimento registrado em 2017 (7,47%) para os anos seguintes (Tabela 31).

Tabela 31. Estimativa do número de pacientes com artrite psoriásica em primeira linha de MMCD biológicos no âmbito do SUS, no período de 2020 a 2024.

MMCD biológicos	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes elegíveis	4.285	4.605	4.949	5.319	5.717

8.1.2 Cenário 2

Para o cenário 2, foram considerados elegíveis pacientes em tratamento com MMCD biológicos em sua totalidade, independente da linha de tratamento, englobando aqueles tratados com MMCD pela primeira vez (cenário 1) e os que falharam a, pelo menos, uma das opções de MMCD biológicos. Assim como no primeiro cenário, esta população parte da premissa que estes pacientes falharam ao tratamento com MMCD sintéticos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Ao contrário do primeiro cenário conservador em relação ao número de pacientes, este cenário pode superestimar a população elegível, uma vez que foram considerados que todos os pacientes em tratamento com MMCD biológicos são elegíveis ao uso de tofacitinibe, independentemente da falta de resposta ou intolerância destes pacientes aos tratamentos em que estão alocados (Tabela 32).

Tabela 32. Número de pacientes com artrite psoriásica em uso de MMCD biológicos no âmbito do SUS, após falha do tratamento prévio com MMCD sintéticos, no período de 2013 a 2017.

MMCD biológicos	2013	2014	2015	2016	2017
Adalimumabe	3.806	4.917	6.117	7.245	8.473
Infliximabe	977	1.249	1.475	1.632	1.683
Etanercepte	2.699	3.297	3.862	4.353	4.761
Golimumabe	0	0	0	0	80
Total	7.482	9.463	11.454	13.230	14.997
Crescimento		26,48%	21,04%	15,51%	13,36%

Considerando o crescimento de 2016 para 2017 (13,36%) no número de pacientes em tratamento, projetou-se a população para os anos de 2020 a 2024. (Tabela 33)

Tabela 33. Estimativa do número de pacientes com artrite psoriásica 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

8.2 Participação do mercado

O cenário de referência considera a situação atual no SUS, onde adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe estão disponíveis no mercado para pacientes com AP ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos ofertados pelo SUS.

O secuquinumabe foi incorporado no SUS em janeiro de 2019; (8) portanto, a fim de incluir este medicamento na análise de impacto orçamentário, estimou-se a sua participação no

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

SUS tomando como base os dados da aquisição do produto pelo Ministério da Saúde, de acordo com o contrato de 0054/2018, obtido pelo Painel de Preços do Ministério da Economia. (80)

A compra citada foi realizada no dia 21/12/2018, com a aquisição de 65.604 unidades de secuquinumabe 150mg/ml. Dessa forma, a participação de mercado do produto foi obtida pela razão entre o número de unidades adquiridas e a posologia recomendada pelo PCDT. (2) Além disso, outras premissas foram adotadas para estimar a sua participação no SUS, para o período avaliado:

- O número de unidades adquiridas foi considerado suficiente para tratar a população por um ano;
- Foi considerada apenas a dose de manutenção;
- 60% dos pacientes são tratados com a dose de 300mg de secuquinumabe;
- Por se tratar de uma nova incorporação, foi considerado um crescimento anual, tanto no cenário atual quanto no cenário alternativo para os próximos 5 anos.

Para os dois cenários, considerou-se a participação de mercado registrada no ano de 2017 para o cenário de referência nos anos de 2020 a 2014.

8.2.1 Cenário 1

Para o cenário 1, que considera o número de pacientes que iniciaram o tratamento em primeira linha de MMCD biológicos a cada ano, a participação de mercado para o cenário de referência dos MMCD biológicos está apresentada na Tabela 34.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 34. Participação de mercado do cenário de referência (Cenário 1).

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	45,33%	44,73%	44,13%	43,53%	42,93%
Infliximabe	8,75%	8,63%	8,51%	8,40%	8,28%
Etanercepte	21,47%	21,19%	20,91%	20,62%	20,34%
Golimumabe	1,65%	1,65%	1,65%	1,65%	1,65%
Secuquinumabe 150mg	9,12%	9,62%	10,12%	10,62%	11,12%
Secuquinumabe 300mg	13,68%	14,18%	14,68%	15,18%	15,68%
Tofacitinibe + MMCD sintético	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do tofacitinibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de 8% em 2020 com um aumento anual de 4%, chegando a 22% em 2024. Vale ressaltar que a participação de mercado do tofacitinibe é reduzida proporcionalmente de todos os comparadores (Tabela 35).

Tabela 35. Participação de mercado do cenário projetado (Cenário 1).

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	40,53%	37,53%	34,53%	32,73%	29,73%
Infliximabe	7,82%	7,24%	6,66%	6,31%	5,74%
Etanercepte	19,20%	17,78%	16,36%	15,51%	14,08%
Golimumabe	1,65%	1,65%	1,65%	1,65%	1,65%
Secuquinumabe 150mg	9,12%	9,62%	10,12%	10,62%	11,12%
Secuquinumabe 300mg	13,68%	14,18%	14,68%	15,18%	15,68%
Tofacitinibe + MMCD Sintéticos	8,00%	12,00%	16,00%	18,00%	22,00%

8.2.2 Cenário 2

Para o cenário 2, que considera todos os pacientes em tratamento com MMCD biológicos independente da linha de tratamento, a participação de mercado para o cenário de referência e projetado dos MMCD biológicos está apresentada na Tabela 36 e Tabela 37, respectivamente.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Tabela 36. Participação de mercado do cenário de referência (Cenário 2).

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	43,55%	42,98%	42,41%	41,84%	41,28%
Infliximabe	8,65%	8,54%	8,42%	8,31%	8,20%
Etanercepte	24,47%	24,15%	23,83%	23,51%	23,19%
Golimumabe	0,53%	0,53%	0,53%	0,53%	0,53%
Secuquinumabe 150mg	9,12%	9,62%	10,12%	10,62%	11,12%
Secuquinumabe 300mg	13,68%	14,18%	14,68%	15,18%	15,68%
Tofacitinibe + MMCD Sintéticos	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tabela 37. Participação de mercado do cenário projetado (Cenário 2).

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	39,00%	36,16%	33,32%	31,62%	28,78%
Infliximabe	7,75%	7,18%	6,62%	6,28%	5,72%
Etanercepte	21,92%	20,32%	18,72%	17,77%	16,17%
Golimumabe	0,53%	0,53%	0,53%	0,53%	0,53%
Secuquinumabe 150mg	9,12%	9,62%	10,12%	10,62%	11,12%
Secuquinumabe 300 mg	13,68%	14,18%	14,68%	15,18%	15,68%
Tofacitinibe + MMCD Sintéticos	8,00%	12,00%	16,00%	18,00%	22,00%

8.3 Custo de tratamento

O custo de tratamento para o cálculo do impacto orçamentário baseou-se no custo do primeiro ano de tratamento obtido na análise de custo-minimização (Tabela 27).

8.4 Análise de impacto orçamentário

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado e custos anuais de tratamento, pôde-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento tofacitinibe em pacientes com AP ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos ofertados pelo SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

8.4.1 Cenário 1

A análise de impacto orçamentário do cenário 1 resultou em uma economia na ordem de R\$ 1,14 milhão após o primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 4,2 milhões no quinto ano e resultando em uma economia acumulada de R\$ 13 milhões em cinco anos. (Tabela 38)

Tabela 38. Análise do impacto orçamentário (Cenário 1) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos MMCD biológicos ofertados atualmente pelo Ministério da Saúde para os pacientes que não responderam aos MMCD sintéticos.

Ano	Referência	Alternativo	Incremental
2020	R\$81.321.153	R\$80.177.929	-R\$1.143.224
2021	R\$88.107.315	R\$86.264.347	-R\$1.842.968
2022	R\$95.453.578	R\$92.812.679	-R\$2.640.899
2023	R\$103.405.756	R\$100.212.752	-R\$3.193.004
2024	R\$112.013.383	R\$107.819.224	-R\$4.194.159
Total	R\$480.301.185	R\$467.286.931	-R\$13.014.254

8.4.2 Cenário 2

A análise de impacto orçamentário do cenário 2 resultou em uma economia na ordem de R\$ 6,0 milhões após o primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 26,8 milhões no quinto ano e resultando em um incremento acumulado de R\$ 77,4 milhões em cinco anos. (Tabela 39). É importante salientar que este cenário engloba pacientes com AP refratários ou intolerantes aos MMCD sintéticos que iniciaram o tratamento com MMCD biológicos pela primeira vez incluídos no Cenário 1.

Tabela 39. Análise de impacto orçamentário (Cenário 2) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos MMCD biológicos ofertados atualmente pelo Ministério da Saúde para os pacientes que não responderam ao primeiro tratamento com MMCD biológicos.

Ano	Referência	Alternativo	Incremental
2020	R\$415.628.723	R\$409.715.185	- R\$5.913.538
2021	R\$474.944.844	R\$464.889.818	- R\$10.055.026
2022	R\$542.691.388	R\$527.494.087	- R\$15.197.302
2023	R\$620.062.195	R\$600.681.758	- R\$19.380.436
2024	R\$708.419.615	R\$681.568.750	- R\$26.850.865
Total	R\$2.761.746.764	R\$2.684.349.598	- R\$77.397.166

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente no Brasil, atingindo cerca de 13,7% dos pacientes diagnosticados com esta patologia no país. (38) A condição gera um grande impacto na qualidade de vida da população afetada, uma vez que está associada a um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular, maior frequência de síndrome metabólica e redução da expectativa de vida em relação a população geral. Além disso, a AP leva a uma diminuição ou perda da produtividade laboral, e seus pacientes tem uma maior propensão a níveis mais elevados de estresse psicológico e insatisfação com seu tratamento. (83) Tais fatores geram um impacto econômico substancial, tanto para o indivíduo, quanto para as famílias, sociedade e sistema de saúde.

Por meio de PCDT específico, o Ministério da Saúde oferece cuidado assistencial e tratamento medicamentoso para os pacientes que se enquadrarem nos critérios de elegibilidade definidos em tal documento de referência para o SUS. Dentre os medicamentos, por meio da Assistência Farmacêutica, os pacientes têm acesso aos MMCD sintéticos e determinados MMCD biológicos. Apesar dos avanços no tratamento da AP no SUS, a Pfizer entende que há espaço para aprimoramento nesta política de saúde e, por isso, propõe a incorporação do tofacitinibe para tratamento dos pacientes adultos portadores de AP e que falharam aos medicamentos ofertados pelo SUS.

Conforme apresentado neste documento técnico, o tofacitinibe é um medicamento sintético alvo-específico da classe dos inibidores da família de enzimas JAK, especificamente a JAK-1 e JAK-3. O medicamento possui registro sanitário no país para tratamento da artrite reumatoide (indicação já aprovada e ofertada pelo SUS), AP e retocolite ulcerativa. No que se refere à sua indicação para AP, o medicamento é recomendado pelos principais *guidelines* internacionais (6, 7) e já foi avaliado e recomendado positivamente pelo NICE. (71) Além de apresentar eficácia e segurança no tratamento deste agravo, o medicamento apresenta melhor comodidade posológica em relação aos MMCD biológicos e, por ser administrado por via oral, pode melhorar da adesão e, conseqüentemente, contribuir para o alcance dos objetivos terapêuticos.

Por meio de uma revisão sistemática da literatura, avaliou-se o uso de tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com AP ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com MMCD sintéticos ou biológicos. Foram incluídas duas evidências principais, sendo o estudo OPAL Broaden (46) que selecionou pacientes

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

com AP ativa que tiveram resposta inadequada ao tratamento prévio com pelo menos um MMCD sintético convencional, e o estudo OPAL Beyond (47) que avaliou pacientes com AP que tiveram resposta inadequada ao tratamento prévio com MMCD biológico. Apesar da diferença entre as populações, ambos concluíram a favor da eficácia do tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia em relação ao placebo, mostrando melhoras significativas na artrite periférica (desfechos ACR20 e ACR50), na função física (segundo variação a partir do *baseline* no escore HAQ-DI), além dos demais desfechos secundários em três meses como entesite, dactilite e fadiga. Destaca-se que as melhorias foram sustentadas em avaliações de até 12 meses, e que foi observado um rápido início de ação com tofacitinibe, com resultados significativos *versus* placebo com duas semanas de tratamento. (46, 47) Além disso, estes estudos concluíram que o uso de tofacitinibe mostrou perfil de segurança manejável, não identificando novos riscos relacionados à segurança nos estudos de fase 3. (46, 47) Esses dois ensaios clínicos foram considerados de alta qualidade metodológica, após a aplicação dos instrumentos de qualidade recomendados pela CONITEC. Esses achados foram corroborados por evidências complementares, também descritas neste documento.

No estudo OPAL Broaden, (46) o adalimumabe foi incluído como um comparador ativo, e apesar do estudo não ter sido desenhado para fornecer dados *head to head* de eficácia entre tofacitinibe e este agente, observou-se que tofacitinibe 5mg 2x/dia apresentou resultados numericamente superiores para os desfechos primários (ACR20 e escore HAQ-DI) na avaliação em três e 12 meses.

Considerando que não há estudos de comparação direta entre tofacitinibe e os biológicos ofertados pelo SUS para o tratamento da AP moderada a grave, desenvolveu-se uma metanálise de comparação indireta entre esses agentes, para uma avaliação comparativa, tanto na falha dos MMCD sintéticos quanto na falha aos biológicos. Pelos parâmetros e desfechos avaliados, pôde-se concluir que há uma similaridade na efetividade do tofacitinibe com os MMCD biológicos.

A partir desses resultados, realizou-se uma análise de custo-minimização, cujos resultados favoreceram o tratamento com tofacitinibe quando comparado aos MMCD biológicos. Como resultados principais, verificou-se que o tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento direto por paciente por ano, entre todos os biológicos ofertados pelo SUS para esta indicação terapêutica. No ano 1, essas diferenças variam de aproximadamente R\$ 728,00 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 29 mil (em relação ao secuquinumabe 300mg). Ao considerar os demais anos,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

que correspondem ao tratamento de manutenção, a diferença nos custos de tratamento variam de R\$ 728,00 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 22 mil (em relação ao secuquinumabe 300mg).

Diante desse cenário de uma relação de custo-minimização favorável ao tofacitinibe, estimou-se a possível economia gerada com a sua incorporação no SUS (ou ampliação de uso já que o mesmo está incorporado para tratamento da artrite reumatoide), num horizonte de 5 anos. No cenário em que o tofacitinibe seria usado após a falha dos MMCD sintéticos (cenário 1), estimou-se uma economia de recursos da ordem de R\$ 1,14 milhão no primeiro ano da incorporação, resultando em uma economia acumulada de R\$ 13 milhões em cinco anos. No cenário em que o tofacitinibe seria usado após a falha dos MMCD biológicos (cenário 2), o impacto no primeiro ano foi de R\$ 26,8 milhões e de R\$ 77,4 milhões em cinco anos. Ambos os cenários consideraram uma participação de mercado em que, inicialmente, 8% dos pacientes utilizariam o tofacitinibe no primeiro ano, chegando a 22% no quinto ano. Caso essa participação seja maior, a economia será ainda mais significativa.

Em conclusão, considerando os aspectos clínicos e econômicos apresentados e discutidos neste documento, a Pfizer acredita que o tofacitinibe pode contribuir para aperfeiçoar as ações do SUS em relação ao tratamento da AP moderada a grave. Os aspectos econômicos apresentados são robustos e foram capazes de mostrar uma economia significativa ao orçamento da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, mantendo os benefícios clínicos em relação a capacidade de manejo deste agravo. Por último, ressalta-se que o medicamento em tela possui administração oral, facilitando os aspectos relativos ao armazenamento e transporte, tanto na perspectiva do governo quando dos usuários.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veale D. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 26, de 24 de outubro de 2018, Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para artrite psoriásica, 2018.
3. D'Angiolella LS, Cortesi, P.A., Lafranconi, A. et al. . Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *PharmacoEconomics*. 2018;36(5):567-89.
4. Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj AB, Zisman D, Raychaudhuri SP, et al. Comprehensive Treatment of Psoriatic Arthritis: Managing Comorbidities and Extraarticular Manifestations. *The Journal of Rheumatology*. 2014;41(11):2315-22.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE Nº 4.723, de 5 de dezembro de 2014.
6. European Medicines Agency (EMA). Xeljanz (tofacitinib) [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#authorisation-details-section>.
7. US Food and Drug administration (FDA). XELJANZ® (tofacitinib) [Internet]. 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s020,208246s006lbl.pdf.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 2.945, de 25 de outubro de 2018.
9. Sankowski AJŁ, U. M; Ćwikła, J.; Walecka, I.; Walecki J. . Psoriatic Arthritis. . *Polish J Radiol*. 2013;78(1):7-17.
10. Gladman D. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(4):569-79.
11. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. . *Physical Therapy*. 2010;35(12):680-9.
12. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes I, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9.
13. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Current therapy and future approaches. . *Rheumatol*. 2014;54(1):20-8.
14. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. . *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(4):545-68.
15. Ruiz DG, Azevedo MNLD, Santos OLdR. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase? *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):630-8.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

16. Terenzi RM, S.; Tesei, G.; Carli, L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):1-14.
17. Veale D. Psoriatic arthritis: Recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Res Ther* 2013;15(6).
18. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “entheses organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3306-13.
19. Kerschbaumer A, Fenzl K, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr* 2016;2018(21-22):791-5.
20. Myers W, Gottlieb A, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):438-47.
21. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):214.
22. Foundation A. What is psoriatic arthritis? [<https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/psoriatic-arthritis/>].
23. Felbo S, Terslev L, Østergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 1(5):24-34.
24. Dewing K. Management of patients with psoriatic arthritis. *Nurse Pract* 2015;40(4):40-6.
25. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno M. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34(4):745-53.
26. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med J.* 2017;8(1):e0004.
27. Rodrigues C, Vieira W, Bortoluzzo A, Gonçalves C, da Silva J, Ximenes A, et al. Baixa prevalência das manifestações extra-articulares renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas nas espondiloartrites: análise do Registro Brasileiro de Espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(3):379-83.
28. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2012;64(2).
29. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatol.* 2013;52(3):568-75.
30. Li R, Sun J, Ren L-M, Wang H-Y, Liu W-H, Zhang X-W, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology.* 2012;51(4):721-9.
31. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(12):1409-14.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

32. Carneiro J, de Paula A, Martins G. Psoriatic arthritis in patients with psoriasis: evaluation of clinical and epidemiological features in 133 patients followed at the University Hospital of Brasilia. . *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):539-44.
33. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. . *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1040-7.
34. Liu J-T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. . *World J Orthop.* 2014;5(4):537.
35. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. THE GLOBAL PREVALENCE OF SPONDYLOARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND METAREGRESSION ANALYSIS. *Arthritis Care Res* 2015;48(3):151-60.
36. Ranza R, Carneiro S, Qureshi A, Martins G, Rodrigues J, Romiti R, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis in a Large Cohort of Brazilian Patients with Psoriasis. . *J Rheumatol* 2015;42(5):829-34.
37. Gutierrez-Avila M, Reyes J, Santana C, Alexandre R. Psoriatic arthritis prevalence in psoriatic cases Brazil, Chile and Colombia. . *ISPOR.* 2018.
38. Sampaio-Barros P. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. . *Am J Med Sci* 2011;341(4):287-8.
39. Helliwell P, Coates L, Chandran V, Gladman D, de Wit M, FitzGerald O, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1759-66.
40. Mease P. Assessing the Impact of Psoriatic Arthritis on Patient Function and Quality of Life: Lessons Learned from Other Rheumatologic Conditions. . *Semin Arthritis Rheum [Internet]* 2009;38(4):320-35.
41. Gokmen F, Karkucak M, Capkin A, Karaca A, Turkyilmaz A, Capkin E, et al. Quality of life in psoriatic arthritis patients-association with disease activity and diagnostic delay time Psoriatic artrit hastalarinda yasam kalitesinin, hastalik aktivitesi ve tanisal gecikme suresi ile iliskisinin degerlendirilmesi. . *Nobel Med.* 2014;10(3):52-7.
42. Mau W, Listing J, Huscher D, Zeidler H, Zink A. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. . *J Rheumatol.* 2005;32(4):721-8.
43. Walsh J, McFadden M, Morgan M, Sawitzke A, Duffin K, Kruege rG, et al. Work productivity loss and fatigue in psoriatic arthritis. . *J Rheumatol.* 41(8):1670-4.
44. Tillett W, Shaddick G, Askari A, Cooper A, Creamer P, Clunie G, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study. . *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):157-62.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 1, de 18 de janeiro de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos da classe anti-TNF,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e revoga a Portaria nº 3, de 24 de janeiro de 2018.

46. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola J, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-50.
47. Gladman D, Rigby W, Azevedo V, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. . *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525–36.(16):1525-36.
48. Laboratórios Pfizer Ltda. Xeljanz (tofacitinibe) [BULA]. 2018. .
49. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 642, de 14 de março de 2019.
50. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. . *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2017;9(2017):21-8.
51. Glintborg B, Østergaard M, Krogh N, Andersen M, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical Response, Drug Survival, and Predictors Thereof Among 548 Patients With Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. . *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1213-23.
52. Zhang H, Gauthier G, Hiscock R, Curtis J. Treatment patterns in psoriatic arthritis patients newly initiated on oral nonbiologic or biologic disease-modifying antirheumatic drugs. . *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):420.
53. Palmer J, Li Y, Herrera V, Liao M, Tran M, Ozturk Z. Treatment patterns and costs for anti-TNF α biologic therapy in patients with psoriatic arthritis. . *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):261.
54. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin C. Psoriatic Arthritis and Burden of Disease: Patient Perspectives from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. . *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):91-102.
55. Verma P, Thakur A, Deshmukh K, Jha A, Verma S. ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION. *Int J Pharm Stud Res.* 2010;1(1):54-9.
56. Krohe M, Eek D, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. . *Patient Prefer Adherence* 2016;10(1609-21).
57. Lebwohl M, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley R, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.*70(5):871-81.
58. Brasil, Ministério da Saúde. Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2014:80 p.:80 p.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

59. Gladman D, Orbai A-M, Gomez-Reino J, Chang-Douglass S, Leoncini E, Burton H, et al. THU0300 Network meta-analysis of tofacitinib vs bdmards or apremilast for the treatment of tnf inhibitor-naïve patients with psoriatic arthritis. . Ann Rheum Dis 2018;77(Supl 2):368 LP-9.
60. Burmester G, FitzGerald O, Winthrop K, Williams G, Azevedo V, Rigby W, et al. SAT0439 Integrated safety summary of tofacitinib in psoriatic arthritis clinical studies. . Ann Rheum Dis. 2017;76(Suppl 2):938 LP-.
61. Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis (OPAL BALANCE) - NCT01976364
62. Kivitz AJ, FitzGerald O, Nash P, Pang S, Azevedo VF, Kudlacz E, et al. Efficacy of tofacitinib by background methotrexate dose in patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of pooled data from 2 phase 3 trials. . Arthritis Rheumatol. 2017;69:8-10.
63. Nash P, Coates L, Fleischmann R, Papp K, Gomez-Reino J, Kanik K, et al. SAT0469 Integrated efficacy analysis of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis. . Arthritis Rheumatol. 2017;76:951-2.
64. Nash P, Coates L, Kivitz A, Mease P, Gladman D, Covarrubias-Cobos J, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, up to 36 Months in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Data from the Second Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study. . Arthritis Rheumatol 2017;676:682.
65. Ogdie A, de Vlam K, McInnes I, Mease P, Baer P, Lukic T, et al. SAT0221 Effect of tofacitinib on reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. . Ann Rheum Dis 2017;77(Suppl 3):971 LP-2.
66. Strand V, De Vlam K, Covarrubias-cobos J, Mease P, Gladman D, Alto P, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis: Results from two phase 3 studies. . J Am Acad Dermatol 2017;76(6):AB109.
67. van der Heijde D, Gladman DD, Oliver F, Kavanaugh A, Graham D, Wang C, et al. Tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis and rates of radiologic progression according to baseline crp levels: Results from a phase 3 clinical study. . Arthritis Rheumatol 2017;69(Table 1):10-3.
68. Burmester G, Rigby W, Choy E, Nash P, Winthrop K, Mease P, et al. Changes in lymphocytes and lymphocyte subsets in tofacitinib-treated patients with psoriatic arthritis. . Ann Rheum Dis Conf Annu Eur Congr Rheumatol EULAR 2018 Netherlands 2018;77(Suppl 2):1030.
69. Helliwell P, Coates L, FitzGerald O, Nash P, Soriano E, Husni M, et al. THU0323 Tofacitinib improves composite endpoint measures of disease in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(Suppl 2):379 LP-80.
70. Mease P, Kremer J, Cohen S, Curtis J, Charles-Schoeman C, Loftus E, et al. SAT0243 Incidence of thromboembolic events in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis development programmes. . Ann Rheum Dis 2018;77(Suppl 2):983.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

71. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [Internet]. [cited 2018 Feb 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta543/chapter/1-Recommendations>.
72. Gossec L, Smolen J, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015;71:4-12.
73. Bucher H, Guyatt G, Griffith L, Walter S. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
74. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1227-36.
75. Antoni C, Krueger G, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1150-7.
76. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(4):976-86.
77. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(14):1329-39.
78. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(5):1040-50.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2014.
80. Brasil. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. 2019. Available from: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>.
81. Novartis Biociências SA. Bula Secuquinumabe. 2017.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Available from: <http://bps.saude.gov.br>].
83. Goldenstein-Schainberg C, Favarato M, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis 2012. 98-106 p.
84. Asahina A, Etoh T, Igarashi A, Imafuku S, Saeki H, Shibasaki Y, 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. *J Dermatol* 2016;43(8):869-80.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

85. Nash P, Coates L, Kivitz A, Mease P, Gladman D, Covarrubias-Cobos J, et al. FRI0509 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 24 months in patients with active psoriatic arthritis: interim data from opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases* BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; . 2017;p. 682.1- .
86. Ritchlin C, Giles J, Ogdie A, Gomez-Reino J, Stockert L, Young P, et al. SAT0317 Tofacitinib in patients with psoriatic arthritis and metabolic syndrome: a post-hoc analysis of phase 3 studies. . *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1023 LP-.
87. Bachelez H, Griffiths C, Papp K, Hall S, Merola J, Feldman S. Effect of tofacitinib on efficacy and patient-reported outcomes in psoriasis patients with baseline psoriatic arthritis: A pooled analysis of 2 phase 3 studies. . *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2-4.
88. Behrens F, Gomez-Reino J, Nash P, Gladman D, FitzGerald O, Ritchlin C, et al. AB0921 Impact of baseline demographics, disease activity and concomitant medication on american college of rheumatology 20 response rate and health assessment questionnaire-disability index score with tofacitinib in active psoriatic arthritis: a pooled subgroup analysis of 2 phase 3 studies. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):1585 LP-6.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito na Tabela abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (58)

Tabela 40. Resultado da avaliação da qualidade dos estudos clínicos randomizados incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave.

Parâmetros	Gladman et al., 2017 (47)	Mease et al., 2017 (46)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

Parâmetros	Gladman et al., 2017 (47)	Mease et al., 2017 (46)
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	Tofacitinibe 5mg – N=9 (7%)	Tofacitinibe 5mg – N= 11 (10%)
	Tofacitinibe 10mg – N=21 (16%)	Tofacitinibe 10mg – N= 8 (8%)
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo por três meses e depois tofacitinibe 5mg por três meses – N=10 (15%)	Adalimumabe – N=12 (11%)
	Placebo por três meses e depois tofacitinibe 10mg por três meses – N=9 (14%)	Placebo por três meses e depois tofacitinibe 5mg – N=8 (15%)
	Placebo por três meses e depois tofacitinibe 10mg por três meses – N=9 (14%)	Placebo por três meses e depois tofacitinibe 10mg – N=10 (19%)
	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica
	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (84)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos, apesar de que alguns foram descritos na seção “outras evidências”. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 41. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Asahina <i>et al.</i>	2016	(84)	Estudo de fase II.
2. Burmester <i>et al.</i>	2017	(60)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
3. Kivitz <i>et al.</i>	2017	(62)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
4. Nash <i>et al.</i>	2017	(63)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
5. Nash <i>et al.</i>	2017	(85)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
6. Ogdie <i>et al.</i>	2017	(65)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
7. Strand <i>et al.</i>	2017	(66)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
8. Van Der Heijde <i>et al.</i>	2017	(67)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
9. Burmester <i>et al.</i>	2018	(68)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
10. Gladman <i>et al.</i>	2018	(59)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
11. Helliwell <i>et al.</i>	2018	(69)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
12. Mease <i>et al.</i>	2018	(70)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
13. Ritchlin <i>et al.</i>	2018	(86)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
14. Bachelez	2017	(87)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.

15. Nash	2017	(64)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)
16. Behrens	2018	(88)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (58)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos Laboratórios Pfizer.