

**Tofacitinibe para o tratamento de  
pacientes adultos com artrite  
reumatoide ativa moderada a grave  
com resposta inadequada a um ou  
mais medicamentos modificadores  
do curso da doença**

Nº 241  
Janeiro/2017



**medicamento**

**RELATÓRIO  
DE RECOMENDAÇÃO**

2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>

## CONTEXTO

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

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

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

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

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

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

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	5
2.	A DOENÇA .....	9
3.	A TECNOLOGIA .....	14
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	16
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	36
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	41
7.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	44
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	47
9.	CONSULTA PÚBLICA .....	48
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	65
11.	DECISÃO .....	65
12.	REFERÊNCIAS.....	66
13.	APENDICE I .....	72
14.	APENDICE II .....	78

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tofacitinibe

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença

**Demandante:** Laboratórios Pfizer

**Contexto:** A AR é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações. Observa-se um infiltrado linfocítico nas regiões perivasculares e proliferação de células, com conseqüente angiogênese, hiperplasia sinovial e formação de pannus que levam à destruição articular, cartilágnea e óssea, durante a progressão da AR. O caráter crônico e progressivo da doença pode levar a importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e de qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos diretos e indiretos. O tratamento precoce de pacientes com AR inicial está associado com uma maior probabilidade de alcance da remissão da doença. Para os pacientes com AR estabelecida, espera-se com o tratamento alcançar a baixa atividade da doença, incluindo a redução da dor e do edema articular, a interrupção do dano ósseo-cartilaginoso, bem como a prevenção de incapacidades e redução da morbimortalidade.

**Pergunta:** O uso de tofacitinibe é eficaz e seguro em pacientes adultos com AR que não obtiveram resposta adequada ao tratamento com metotrexato (MTX) ou outros medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais ou biológicos quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

**Evidências científicas:** Em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de fase II e III, tofacitinibe demonstrou melhor eficácia em comparação com MTX e similaridade com os MMCD biológicos para os desfechos ACR 20 e 50, HAQ e redução ou remissão do DAS ou DAS 28. Em relação à segurança não houve diferenças entre tofacitinibe, MTX e MMCD biológico para descontinuação devido a eventos adversos e eventos adversos sérios. No entanto, os pacientes do grupo tofacitinibe apresentaram significativamente menor média de contagem de neutrófilos, aumento da creatinina sérica, aumento de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), maior variação percentual de colesterol LDL e HDL (lipoproteína de alta densidade) e um maior risco de aumento da ALT (alanina aminotranferase) e AST (aspartatoamino transferase) versus placebo ou placebo + MTX. Estudo de comparação indireta realizada pelo demandante mostrou que para ACR20 em 12 semanas, certolizumabe apresentou maior

eficácia do que Tofacitinibe. Em 24 semanas e para os demais desfechos observados não foram encontradas diferenças significativas. Para descontinuação por eventos adversos sérios, etanercepte exibiu menor risco de apresentar descontinuação do tratamento do que Tofacitinibe. Também não foram encontradas diferenças com relação a outros eventos adversos. Em estudos observacionais o risco de herpes-zoster foi significativamente maior em usuários de tofacitinibe, sendo aproximadamente o dobro quando comparado ao uso de MMCD biológicos. O risco de perfuração no trato gastrointestinal inferior, foi significativamente superior em usuários de tofacitinibe e tocilizumabe quando comparado aos medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). As taxas de incidência de câncer observadas permaneceram estáveis ao longo do tempo, não havendo associação entre duração do tratamento com tofacitinibe e risco geral de câncer. Porém, estudos de longo prazo são necessários para avaliar a correlação entre o uso do medicamento e a incidência de câncer.

**Avaliação econômica:** Como o demandante não encontrou diferenças significativas entre Tofacitinibe e os demais biológicos foi feita uma análise de minimização de custos em dois cenários: cenário base – que considera apenas os medicamentos; cenário alternativo – considera todo o tratamento e inclui custo da medicação, medicamentos concomitantes, administração, acompanhamento e cadeia fria. Para o custo de tofacitinibe 5 mg considerou-se o valor proposto pelo fabricante, de R\$ 1.593,18, sem ICMS, para a apresentação de 60 comprimidos (equivalente a um mês de tratamento). Tanto o cenário base quanto o cenário alternativo demonstram que a terapia com Tofacitinibe possui um menor custo médio ponderado tanto na indução como na manutenção quando comparado ao custo médio ponderado dos MMCD biológicos. A avaliação econômica apresenta algumas limitações: 1. O demandante considera que há similaridade com os biológicos em termos de efetividade e segurança, mas há potencial superioridade do certolizumabe em comparação com Tofacitinibe; 2. O demandante considera a necessidade de uso concomitante de MTX em associação com todos os biológicos, mas não com Tofacitinibe. 3. A bula do medicamento sugere o uso concomitante com estatinas e tal custo não foi incluído na análise; 4. Estudos observacionais apontam para uma maior ocorrência de eventos adversos em pacientes em uso de Tofacitinibe em comparação com os demais biológicos, em especial a herpes-zoster. Tal custo não foi incluído na análise.

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário foi dividida entre os cenários base (custo medicamentoso) e cenário alternativo (custo de tratamento), e a população elegível baseou-se em dados do mundo real. O demandante considerou *market*

*share* progressivo de 2 a 16% em 5 cinco anos. Considerando apenas o custo do medicamento (cenário base), a análise de impacto orçamentário para a inclusão proposta do tofacitinibe no SUS evidencia uma potencial economia de R\$64,2 milhões em 5 anos se o produto for incluído na lista de produtos desonerados de PIS e COFINS. Considerando o custo do tratamento (cenário alternativo) a análise de impacto orçamentário feita pelo demandante para a inclusão do tofacitinibe no SUS evidencia uma potencial economia que pode chegar a R\$ 73,5 milhões em 5 anos se o produto for incluído na lista de produtos desonerados de PIS e COFINS.

**Experiência internacional:** O Comitê dos Medicamentos para Uso Humano da *European Medicines Agency* (EMA) considerou que o uso do medicamento resultou em melhoria dos sinais e sintomas da AR e da capacidade física dos pacientes. No entanto, o comitê avaliou que os benefícios do tratamento não eram superiores ao risco e não autorizou a sua comercialização. O *American College of Rheumatology* (ACR) recomenda o uso de Tofacitinibe na segunda e quarta linha de tratamento. No entanto, relata que a recomendação é condicional devido a vários fatores, como por exemplo, a evidência de qualidade baixa a muito baixa, a não diferença na eficácia entre MMCD biológicos não anti-TNF e Tofacitinibe para compensar os dados de segurança a longo prazo, além de maior experiência com os MMCD biológicos não anti-TNF. Segundo recomendações da *European League Against Rheumatism* (EULAR), Tofacitinibe pode ser considerado como uma opção de tratamento para AR após falha com MMCD biológico. Apesar de reconhecer a eficácia de Tofacitinibe e classificá-lo como um MMCD, a comissão do EULAR aponta para pouca informação de segurança do medicamento em longo prazo. Dados de ensaios clínicos revelam um aumento das taxas de infecções graves em comparação com os controles. Além disso, infecções por herpes-zoster, em particular, parecem ser mais comuns do que a observada com anti-TNF.

**Recomendação da CONITEC:** Na 49ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 5 e 6 de outubro de 2016, o plenário apreciou o tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. Tendo em vista, a qualidade da evidência baixa ou muito baixa apresentada pelas revisões sistemáticas, os problemas que comprometem a qualidade metodológica dos estudos disponíveis, a necessidade de mais estudos de longo prazo e pós-comercialização que comprovem a efetividade e segurança em cenário de mundo real, a maior incidência de herpes-zoster em comparação com os MMCD biológicos, o maior risco de perfuração gastrointestinal em comparação com os anti-TNF e a necessidade do uso concomitante de estatinas a matéria será disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação.



**Consulta Pública:** O tema foi colocado em consulta pública nº 33, realizada entre os dias 15/10/2016 e 03/11/2016. Foram recebidas 113 contribuições de cunho técnico-científico e 228 contribuições de experiência ou opinião. Das 228 contribuições, 91,2% (208) das contribuições discordaram parcialmente ou totalmente com o relatório técnico científico da CONITEC. Os motivos foram categorizados em: eficácia da terapia, mais uma opção terapêutica, comodidade posológica, segurança e custos. Das 113 contribuições técnico-científicas, dez contribuições foram excluídas (duplicatas ou sem conteúdo) e 103 foram consideradas. Dessas, 53,8% (58) não apresentavam motivo ou embasamento técnico, 33,7% (37) foram experiências clínicas com o uso de tofacitinibe pelo profissional de saúde e sete apresentaram evidência científicas já consideradas no relatório. O demandante da tecnologia encaminhou contribuições com respostas a pontos levantados pelo Relatório da CONITEC disponibilizado em Consulta Pública. Além disso, o demandante apresentou uma nova análise de custo-minimização e impacto orçamentário considerando um novo preço unitário para o tofacitinibe. O novo preço unitário sugerido para o tofacitinibe 5 mg na apresentação de 60 comprimidos considerou o valor proposto pelo fabricante de R\$ 1.300,00 com todos os impostos (18% ICMS + 12% PIS/COFINS) ou de R\$ 910,00 sem a inclusão desses impostos.

**Deliberação Final:** Aos 30 (trinta) dias do mês de novembro de 2016, os membros da CONITEC recomendaram a incorporação do tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 223/2016.

## 2. A DOENÇA

### Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações. O processo se inicia com a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial depois de um fator desencadeante, provavelmente autoimune ou infeccioso. Observa-se um infiltrado linfocítico nas regiões perivasculares e proliferação de células, com conseqüente angiogênese, hiperplasia sinovial e formação de *pannus* que levam à destruição articular, cartilágnea e óssea, durante a progressão da AR (LEE; WEINBLATT, 2001).

A etiopatogenia da AR não é completamente conhecida. O antígeno leucocitário humano (HLA – do inglês, *humanleukocyteantigen*) é considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLA-DRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas (KOCHI; SUZUKI; YAMAMOTO, 2014). No entanto, além de fatores genéticos, o desenvolvimento da doença também depende de fatores ambientais tais como tabagismo e agentes infecciosos (SCHUR; FIRESTEIN, 2012).

A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico variável, com períodos de melhora e outros de exacerbação dos sintomas articulares. A apresentação clínica da AR é caracterizada pelo acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações e ocorre principalmente nas mãos e nos pés (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2009). A doença acarreta rigidez matinal, dor e edema articular, fadiga, perda de movimento e deformidade, e manifestações extra-articulares como quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos. Estas são mais observadas em pacientes com pior prognóstico da doença (fator reumatoide ou anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos positivos e presença de nódulos reumatoides) (GOELDNER *et al.*, 2011; TURESSON *et al.*, 2007).

O caráter crônico e progressivo da doença pode levar a importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e de qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos diretos e indiretos (BOMBARDIER *et al.*, 2012; CHERMONT *et al.*, 2008; DE AZEVEDO; FERRAZ; CICONELLI, 2008).

A prevalência mundial estimada da AR é entre 0,3 e 1% (OMS, 2013). No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico, verificando uma prevalência de AR em adultos de 0,2 a 1% nas macrorregiões brasileiras. Esse achado foi confirmado por outro estudo realizado em

Montes Claros (Minas Gerais) que observou uma prevalência de 0,46% (MARQUES-NETO *et al.*, 1993; SENNA *et al.*, 2004).

Sua incidência aumenta com a idade e o maior pico é entre os 30 e 50 anos. O sexo feminino é o mais acometido pela doença, cerca de duas a três vezes em relação ao sexo masculino e, se não forem tratadas, 20 a 30% das pessoas com AR ficam permanentemente incapazes de realizar suas atividades após três anos do diagnóstico (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2006). Tem sido relatado que os pacientes com AR deixam de trabalhar 20 anos antes do que se espera e que apresentam grandes prejuízos na qualidade de vida (CORBACHO; DAPUETO, 2010). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), após 10 anos de curso da doença 50% dos pacientes de países em desenvolvimento são incapazes de manter um trabalho de tempo integral, sendo que o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após 15 anos da doença (OMS, 2013; SOKKA, 2003).

### ***Tratamento recomendado***

O tratamento da AR tem evoluído e mudado rapidamente nas últimas duas décadas. Uma melhor compreensão da fisiopatologia e da evolução clínica da AR permitiram o progresso do tratamento, que passou de uma abordagem estritamente empírica e sintomática, para um tratamento baseada em evidências, fundamentado em resultados de estudos clínicos, até a incorporação de terapias relacionadas com mecanismos fisiopatogênicos específicos (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011; FERNANDES *et al.*, 2011).

O tratamento precoce de pacientes com AR inicial está associado com uma maior probabilidade de alcance da remissão da doença (FURST *et al.*, 2011). Para os pacientes com AR estabelecida, espera-se com o tratamento alcançar a baixa atividade da doença, incluindo a redução da dor e do edema articular, a interrupção do dano ósseo-cartilaginoso, bem como a prevenção de incapacidades e redução da morbimortalidade (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011).

A fim de manter a doença em baixa atividade ou alcançar sua remissão, as mais recentes estratégias para o tratamento da AR envolvem o diagnóstico precoce, o início imediato da terapia com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e rigoroso controle da atividade inflamatória (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010).

A introdução dos agentes biológicos melhorou as perspectivas para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AR. Os MMCD biológicos têm como objetivo atingir alvos específicos, tais como as respostas inflamatórias e imunopatológicas que dão origem a lesões

dos tecidos. Essas terapias têm melhorado os tratamentos atualmente disponíveis, devido a uma maior eficácia, rápida ação e maior tolerabilidade (FERNÁNDEZ-CRUZ *et al.*, 2008).

De maneira geral, os MMCD biológicos reduzem a inflamação articular, o dano estrutural e a incapacidade funcional, além de melhorar a qualidade de vida, sendo indicados para pacientes que apresentam AR moderada a grave que não respondem ao tratamento de primeira linha com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; SCOTT, 2012).

Os agentes biológicos indicados como primeira escolha são os antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF), principalmente por estarem disponíveis há mais tempo no cenário mundial (SCOTT, 2012; HARROLD *et.al.*, 2013). O TNF é uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR (GRAVALLESE & GOLDRING, 2000).

Com o avanço no desenvolvimento científico e tecnológico dos medicamentos biológicos, outras opções farmacológicas passaram a ser disponíveis no mercado farmacêutico. Na tabela 1 estão descritos os medicamentos que são disponibilizados pelo SUS e os respectivos mecanismos de ação.

Tabela 1. Mecanismo de ação dos medicamentos biológicos disponibilizados pelo SUS para tratamento da AR.

<b>MMCD BIOLÓGICO</b>	<b>MECANISMO DE AÇÃO</b>
Adalimumabe	Inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF)
Certolizumabe pegol	
Etanercepte	
Infliximabe	
Golimumabe	
Abatacepte	Bloqueador da coestimulação do linfócito T
Rituximabe	Depletor de linfócito B
Tocilizumabe	Bloqueador do receptor interleucina-6

Fonte: Adaptado do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), setembro de 2012.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde, atualizado em 2015, estabelece a farmacoterapia da AR. Ele apresenta a estratégia terapêutica para o tratamento da AR em três etapas: a primeira etapa consiste no uso de MMCD sintéticos como metotrexato (MTX), leflunomida ou sulfasalazina, devendo o MTX ser a primeira escolha. Em caso de falha da monoterapia inicial, ou seja, atividade de doença moderada ou alta após três meses de tratamento, recomenda-se a substituição do MMCD sintético por

outro MMCD sintético também em monoterapia ou a associação entre MMCD sintéticos (BRASIL, 2015).

Após seis meses de tentativa com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e permanência da atividade de doença moderada ou alta, recomenda-se o início da segunda etapa estabelecida no PCDT. Deve-se iniciar o tratamento com os MMCD biológicos, os quais devem ser utilizados em associação a um MMCD sintético. A monoterapia com MMCD biológico é indicada apenas para os casos de contraindicação absoluta aos MMCD sintéticos (BRASIL, 2015).

O tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF. A escolha entre as opções disponíveis para a prescrição deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações. Apenas para os casos de contraindicação a todos os anti-TNF, recomenda-se a utilização de abatacepte e tocilizumabe como primeira escolha. O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos que apresentaram contraindicação absoluta a todos os outros biológicos disponíveis, inclusive ao abatacepte e tocilizumabe (BRASIL, 2015).

A terceira etapa está relacionada com a falha/toxicidade ao MMCD biológico indicado na etapa anterior. Se não houve resposta significativa após pelo menos seis meses de terapia (exceto o certolizumabe pegol, por três meses), recomenda-se uma nova avaliação (BRASIL, 2015).

Se for constatado que o anti-TNF não atingiu o objetivo terapêutico durante os três a seis meses de observação (falha primária), recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe. Já nos casos em que o paciente apresentar resposta satisfatória inicial, porém depois de um período manifestar recidiva da doença, com piora da atividade (falha secundária), recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou por biológico de outra classe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente (BRASIL, 2015).

O PCDT vigente de artrite reumatoide orienta que os pacientes sejam avaliados por meio de índices compostos de atividade de doença (DAS 28, SDAI, CDAI) a cada consulta (BRASIL, 2015). Especificamente, o Índice de atividade de doença baseado em 28 articulações (DAS28) é calculado a partir de quatro variáveis: articulações dolorosas e edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas, velocidade de hemossedimentação e Escala Visual Analógica de Saúde Global (paciente). Com tais dados é calculado o valor dos escores do DAS28, os quais indicam o nível de atividade da doença em diferentes categorias:

## Índices compostos de atividade de doença (ICAD)

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte
DAS 28	Remissão Baixa Moderada Alta	Inferior ou igual a 2,6. Superior a 2,6 e até 3,2. Superior a 3,2 e até 5,1. Superior a 5,1.
SDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 5. Superior a 5 e até 20. Superior a 20 e até 40. Superior a 40.
CDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 2,8. Superior a 2,8 e até 10. Superior a 10 e até 22. Superior a 22.

Fonte: PCDT, 2015

A resposta ao tratamento nos ensaios clínicos também tem sido comumente avaliada por meio dos Critérios de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Semelhante ao DAS, aqui são também consideradas as articulações edemaciadas e dolorosas, o estado global de saúde (relatado pelo paciente) e a velocidade de hemossedimentação (ou PCR). Contudo, são também considerados o estado funcional, o estado global de saúde (relatado pelo médico), a escala de dor e exames radiográficos. Nesses critérios a melhora de pelo menos 20% na contagem das articulações doloridas e edemaciadas, assim como três dos outros cinco critérios adicionais (estado global saúde pelo médico, VHS ou PCR, estado funcional, dor, estado global saúde pelo paciente) são descritos como "ACR 20". Outros níveis de resposta mais conservadores, como ACR 50 e ACR 70 também são utilizados (TORRES, 2005).

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio ativo:** Tofacitinibe

**Nome comercial:** Xeljanz®

**Fabricante:** Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Freiburg

**Demandante:** Laboratórios Pfizer Ltda.

**Indicação proposta pelo fabricante:** Xeljanz® (citrato de Tofacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

**Mecanismo de ação (Sinalização intracelular por meio de vias JAK):** A família JAK inclui quatro quinases de tirosina: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). Estas enzimas, expressas primariamente em linhagens de células hematopoiéticas, fazem parte do mecanismo de sinalização utilizado por receptores de várias citocinas e fatores de crescimento. Quando ocorre a ligação entre esses receptores e seus ligantes específicos, as enzimas JAKs fosforilam e ativam membros transdutores de sinal e ativadores da família de transcrição (STATs), que apresentam efeitos específicos e distintos na transcrição de genes nas células do sistema imunológico que são essenciais em processos como diferenciação de linfócitos, regulação imune e inflamação (Figura 1)

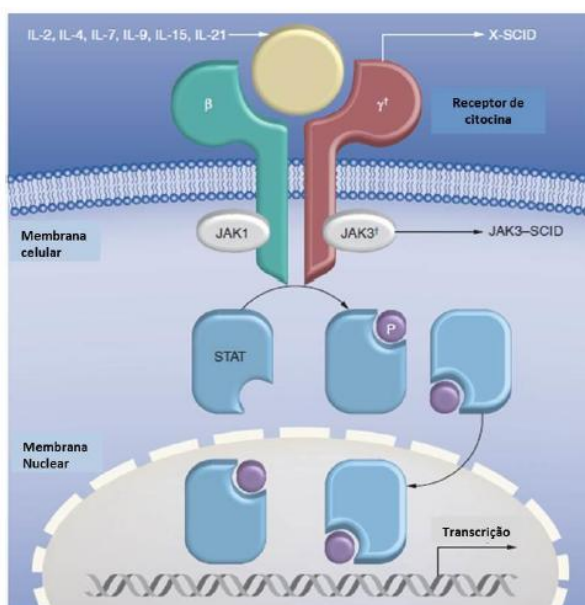


Figura 1. Sinalização das citocinas através da via JAK1/JAK3/STAT. (Zerbini, 2012)

**Farmacocinética:** Tofacitinibe possui uma rápida absorção e eliminação, com um tempo para concentração máxima de aproximadamente 1 hora, e meia-vida terminal de aproximadamente 3 horas.

**Posologia e forma de administração:** Xeljanz® pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCD sintéticos. A dose recomendada é 5 mg administrada duas vezes ao dia, por via oral, com ou sem alimentos. A dose deverá ser reduzida para 5 mg ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, comprometimento hepático moderado, em uso de potentes inibidores do citocromo P450.

**Preço proposto para incorporação:** R\$ 1.593,18 (um mil, quinhentos e noventa e três reais e dezoito centavos), sem ICMS, para a apresentação de 60 comprimidos (equivalente a um mês de tratamento).

**Contraindicações:** Recomenda-se que Xeljanz® não seja iniciado em pacientes com uma contagem de linfócitos menor do que 500 células/mm<sup>3</sup> (linfopenia), com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) <1.000 células/mm<sup>3</sup> (neutropenia), com comprometimento hepático grave e com hemoglobina <9 g/dL (anemia). O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao Xeljanz® ou a qualquer componente da formulação do produto.

**Advertências e precauções:** A bula do medicamento adverte e recomenda precauções quanto ao risco de desenvolvimento de infecções graves, tuberculose, reativação viral do herpes vírus, malignidades e distúrbios linfoproliferativos, perfurações gastrointestinais, alteração dos parâmetros laboratoriais, incluindo neutropenia, linfopenia, diminuição da contagem de hemoglobina, aumento de colesterol total e frações LDL e HDL do colesterol (hiperlipidemia) e elevação dos níveis de enzimas hepáticas. É recomendado que vacinas vivas não sejam administradas concomitantemente com Xeljanz®. Os pacientes com alteração dos lipídeos devem ser tratados de acordo com diretrizes clínicas para o controle da hiperlipidemia, sendo que as elevações dos níveis de colesterol total e LDL associados à Xeljanz® podem ser reduzidas aos níveis pré-tratamento através da terapia com estatinas.



## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Laboratórios Pfizer Ltda.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelos Laboratórios Pfizer Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Xeljanz®, para pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), visando avaliar a sua incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise da evidência científica foi feita com base na pergunta estruturada para a elaboração do documento, feita pelo demandante. Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos nesta pergunta, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.

P	População	Pacientes adultos com AR que não obtiveram resposta adequada ao tratamento com MTX ou MMCD
I	Intervenção	Tofacitinibe
C	Comparadores	Sem restrição de comparadores
O	Desfechos*	Eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
T	Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, de fase III.

\* Do inglês outcomes. AR = Artrite Reumatoide; MTX = Metotrexato.

**Pergunta a ser respondida:** O uso de tofacitinibe é eficaz e seguro em pacientes adultos com AR que não obtiveram resposta adequada ao tratamento com MTX ou outros MMCD sintéticos convencionais ou biológicos quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

### ***Resultados da busca na literatura do demandante e evidência científica apresentada***

O demandante realizou uma busca nas bases de dados Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase. 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.

Na busca da Lilacs foram utilizados os seguintes termos para a intervenção: "Combined Modality Therapy" or "Terapia Combinada" or "Terapia Combinada" or mh:E02.186\$). No entanto, de acordo com a pergunta estruturada pelo demandante a intervenção analisada é o Tofacitinibe em comparação com outros medicamentos utilizados na AR, não necessariamente essas terapias estarão combinadas e podem ser encontradas em monoterapia.

Após a realização da busca nas bases de dados, 314 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 estudos para leitura na íntegra. Desses, 12 estudos foram selecionados e incluídos na revisão realizada pelo demandante (Figura 2).

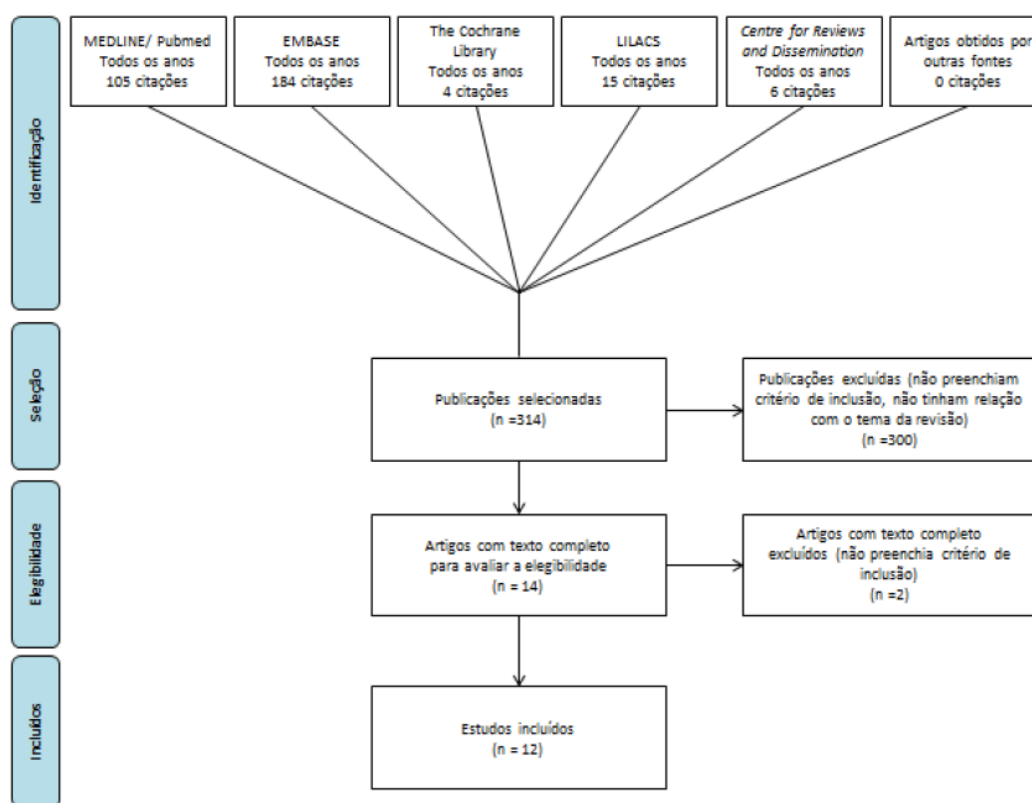


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança

Com o objetivo de atualizar a revisão apresentada pelo demandante uma nova busca foi realizada, utilizando os mesmos termos e critérios de seleção e inclusão. Foram selecionadas uma revisão sistemática com meta-análise e duas revisões sistemáticas com meta-análises de comparações indiretas, que compõem a análise da evidência apresentada neste relatório.

Os estudos incluídos pelo demandante, bem como os adicionados após a nova busca, estão listados na tabela 3.

Tabela 3. Revisões sistemáticas incluídas na revisão da literatura

Autor	Publicação	Ano
<b>Singh et al*</b>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	<b>2016</b>
<b>Burkley et al*</b>	<i>Journal of Managed Care &amp; Specialty Pharmacy</i>	<b>2015</b>
<b>Souto et al*</b>	<i>Arthritis &amp; Rheumatology</i>	<b>2015</b>
Lee et al	<i>Rheumatology International</i>	2015
Zhang et al	<i>Clinical Rheumatology</i>	2014
Kaur et al	<i>Clinical Therapeutics</i>	2014
Kawalec et al	<i>Clinical Rheumatology</i>	2013
He et al	<i>BMC Musculoskeletal Disorders</i>	2013
Berhan et al	<i>BMC Musculoskeletal Disorders</i>	2013

\* Estudos incluídos após nova busca

### **Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas**

Foi elaborada uma tabela para verificar os estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e identificar possíveis similaridades. O resultado demonstrou que três dos 12 estudos primários foram incluídos em todas as revisões sistemáticas, três estudos primários estiveram em oito das nove revisões sistemáticas, um esteve em sete revisões e três estudos primários, sendo um resumo, estiveram em apenas uma revisão sistemática. Foi possível avaliar que as revisões sistemáticas têm a mesma base de estudos primários e que todos os estudos incluídos foram financiados pela indústria (Tabela 4).



Tabela 4. Estudos primários incluídos em cada revisão sistemática.

Ensaio clínico randomizado				Revisões Sistemáticas									
Autor	Ano	Fase	Financiamento	Lee et al. (2015)	Zhang et al. (2014)	Kaur et al. (2014)	Kawalec et al. (2013)	He et al. (2013)	Berhan et al. (2013)	Souto et al. (2015)	Burkley et al. (2015)	Singh et al. (2016)	Total
Lee et al.	2014	3	Indústria	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	1
Kremer et al.	2013	3	Indústria	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	2
Van der Heijde et al.	2013	3	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Burmester et al.	2013	3	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7
Van Vollenhoven et al.	2012	3	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Fleischmann et al.	2012	3	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Kremer et al.	2012	2	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Fleischmann et al.	2012	2	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8
Tanaka et al.	2011	2	Indústria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8
Kremer et al.	2009	2	Indústria	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	5
NCT00687193 2013	2013	2	Indústria	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	1
Tanaka et al.	2011	2	Indústria	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	1



### ***Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas***

O demandante incluiu uma revisão sistemática de comparações indiretas, uma revisão sistemática e 4 revisões sistemáticas com meta-análise. Após a nova busca foram incluídas outras 3 revisões sistemáticas. Para a avaliação do nível de evidência o demandante utilizou a classificação de *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* segundo a qual qualquer revisão sistemática de ensaio clínico randomizado apresenta grau de recomendação A e nível de evidência 1A. A avaliação do nível de evidência foi refeita utilizando a ferramenta GRADE. As avaliações foram realizadas por pares e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Os desfechos apresentados na avaliação da qualidade da evidência referem-se ao Tofacitinibe 5 mg duas vezes por dia. Quando não especificado na tabela de qualidade da evidência se o Tofacitinibe foi utilizado em monoterapia ou em combinação com MMCDs, significa que o estudo incluiu as duas intervenções sem fazer a separação entre elas.

O GRADE foi aplicado para cada desfecho do estudo, permitindo assim a graduação da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Não foi possível aplicar a ferramenta ao estudo de Kaur et al (2014), pois este não realizou uma meta-análise. Para os estudos que realizaram uma meta-análise de comparações em rede/indiretas (network meta-analysis), a ferramenta GRADE foi utilizada conforme discutido em Salanti et al. (2014).

Os estudos, de forma geral, apresentaram qualidade da evidência baixa a muito baixa.

Souto et al. (2015) apresentaram qualidade da evidência moderada para todos os desfechos meta-analisados. A evidência foi rebaixada em um nível por inconsistência nos desfechos de média de colesterol HDL e média de colesterol LDL e por imprecisão nos desfechos de aumento de chance de hipercolesterolemia e aumento de LDL.

Barkley et al. (2015) tiveram a qualidade da evidência rebaixada em um nível por risco de viés nos estudos primários, por evidência indireta, por inconsistência e por imprecisão para todos os desfechos analisados. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa. Observou-se que o pressuposto de transitividade para a comparação de tofacitinibe com os demais MMCD sintético e biológicos dificilmente seria atendida. Tofacitinibe em monoterapia passou por vários nós de comparação para gerar os resultados indiretos e o pressuposto de transitividade não foi garantido pelos autores, configurando-se como evidência indireta. Os intervalos de confiança dos resultados em geral foram muito amplos e, em sua maioria, não demonstraram diferenças de efeito, apontando para imprecisão dos resultados.



Singh et al. (2016) apresentaram qualidade da evidência muito baixa para todos os desfechos analisados. A evidência foi rebaixada por inconsistência nos resultados, demonstrando a heterogeneidade entre os estudos, por evidência indireta e por imprecisão nos resultados.

Lee et al. (2015) tiveram a evidência rebaixada em um nível para os domínios de evidência indireta, devido a presença de um estudo heterogêneo que poderia influenciar o pressuposto de transitividade para estimar os resultados para Tofacitinibe, por imprecisão nos resultados das network meta-análises e por possível viés de publicação, não avaliado pelo estudo. A qualidade da evidência para os desfechos de eficácia variou de moderada a muita baixa e para os desfechos de segurança foi muito baixa.

Zhang et al. (2014) tiveram a evidência rebaixada principalmente pela presença de alto risco de viés, avaliado pela ferramenta para avaliação de risco de viés da Cochrane, e por viés de publicação, avaliado por meio do gráfico de funil. A qualidade da evidência foi de baixa a muito baixa para os desfechos de eficácia (ACR20, HAQ e DAS28) e muito baixa para eventos adversos sérios.

Kawalec *et al.* (2013) não realizaram avaliação do risco de viés para os estudos incluídos na meta-análise. Rebaixou-se a qualidade da evidência em um nível pela inconsistência nos resultados de ACR20, devido a heterogeneidade observada nos subgrupos de análise e na análise geral, por meio dos testes de  $I^2$  e  $Qui^2$  ( $p < 0,10$ ). Rebaixou-se em dois níveis por imprecisão no desfecho de segurança, eventos adversos sérios, devido a variação de efeito e amplitude, ausência de direção de efeito e baixo número de eventos, e em um nível por possível viés de publicação, não avaliado pelo estudo. Entretanto, observou-se que alguns estudos incluídos não forneceram dados detalhados e extraíveis, sugerindo a presença de viés de publicação. A qualidade da evidência foi baixa a muito baixa para o desfecho de eficácia e muito baixa para segurança.

He et al. (2013) tiveram a qualidade da evidência rebaixada em um nível por risco de viés, devido a relatos de desfechos seletivos, rebaixada por inconsistência no desfecho de efetividade ACR20 em 12 semanas, devido a heterogeneidade avaliada por meio do de  $I^2$  e  $Qui^2$  nos subgrupos avaliados ( $p < 0,10$ ). Rebaixada em um nível devido a possibilidade de viés de publicação, não possível de ser avaliado devido a quantidade de estudos incluídos, da impossibilidade de se realizar o gráfico de funil e da impossibilidade de se afastar o risco de viés de publicação. A qualidade da evidência foi considerada baixa para o desfecho de ACR50 em 12 e 24 semanas, baixa para ACR20 em 24 semanas e muito baixa para o desfecho de ACR20 em 12 semanas.

Berhan *et al.* (2013) tiveram a qualidade da evidência rebaixada em um nível por não apresentar o risco de viés para os dados de desfechos incompletos, para relato seletivo de desfechos e outros possíveis vieses. Os resultados apresentaram imprecisão e a análise de viés de publicação não foi realizada devido à baixa quantidade de estudos incluídos (menor do que 10 estudos). A qualidade da evidência foi considerada muito baixa para os desfechos de segurança e ACR20, e moderada a baixa para HAQ-DI.



A maioria dos estudos realizaram análises de subgrupo para testar a robustez e explicar a heterogeneidade dos resultados. Para alguns desfechos, a imprecisão foi considerada muito relevante, sendo rebaixada em dois níveis. A maioria dos estudos utilizou a ferramenta de risco de viés da Cochrane para avaliar a qualidade metodológica dos estudos primários. A maioria das revisões sistemáticas incluíram estudos de fase II e de fase III. Os resultados estão registrados no Apêndice I.

### ***Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas***

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR variou de 2 a 9, com valor médio de 5,1 em 11, considerada moderada. Apenas o estudo de Zhang et al. (2014) apresentou qualidade metodológica alta, seguida pelos estudos de Souto et al. (2016), He et al (2013) e Singh et al. (2016), com qualidade moderada. Os demais cinco estudos apresentaram qualidade metodológica baixa.

Dos 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas com mais frequência as seguintes falhas metodológicas: 1) não indicar a situação da publicação como critério de inclusão ou exclusão (100%); 2) não mencionar os estudos incluídos e excluídos e os motivos que levaram a esta decisão (77,8%) e não associar adequadamente a qualidade dos estudos incluídos nas conclusões (77,8%); 3) não estabelecer um protocolo prévio incluindo uma pergunta clara de investigação e os critérios de exclusão e inclusão (66,7%) e não informar o conflito de interesse dos autores dos estudos incluídos e da revisão sistemática (66,7%); 4) não realizar a seleção dos estudos e extração dos dados com ao menos dois revisores e estabelecer o método de consenso em caso de discordância (55,5%).

Os resultados estão registrados no Apêndice II.

### ***Descrição dos estudos selecionados e suas limitações***

A descrição dos estudos foi feita considerando os principais resultados encontrados em cada uma delas. Não foram descritos os resultados das comparações entre Tofacitinibe e placebo, exceto quando o resultado favoreceu o uso deste último.

#### ***Singh 2016***

Singh et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática e uma meta-análise de comparações diretas e indiretas para avaliar os benefícios e malefícios de nove biológicos (abatacepte, adalimumabe, anakinra, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe) e Tofacitinibe, versus o comparador (MTX, MMCDs, placebo (PL), ou uma combinação) em adultos com AR que não conseguiram responder ao metotrexato (MTX) ou outros MMCDs. Não houve diferenças estatisticamente significantes



entre Tofacitinibe + MTX/MMCDs em comparação com anti-TNF + MTX/MMCDs e não anti-TNF+ MTX/MMCDs para os desfechos ACR50, HAQ, remissão pelo DAS ou DAS 28 e descontinuação devido a eventos adversos.

**Limitações:** A meta-análise de comparação indireta incorpora evidências diretas e indiretas, no entanto, depende muito de evidência indireta (especialmente entre comparações biológicas), uma vez que os ensaios diretos *head-to-head* de comparação de biológicos são poucos. Além disso, mais dados são necessários, para adicionar clareza para a eficácia comparativa de biológicos + MTX / MMCDs, tofacitinibe + MTX/ MMCDs em comparação com MTX / MMCDs sobre os danos, como câncer e infecções, bem como entre as categorias de MMCD biológicos, MMCD biológicos individuais e tofacitinibe, com relação ao benefícios e malefícios comparativos.

### **Souto 2015**

Souto et al. (2015) avaliaram alterações no perfil lipídico em pacientes com AR e espondiloartrites em uso de medicamentos biológicos ou Tofacitinibe em monoterapia ou associados a MMCDs em comparação com placebo ou placebo + MTX, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise. Em pacientes com AR, Tofacitinibe aumentou a chance de desenvolver hipercolesterolemia de forma não significativa (OR 3.4; IC 95% 0,62, 18.55 [P = 0.158]). Uma análise estratificada por doses mostrou um OR de 3,14 (IC 95% 0,52, 18,87 [P = 0,211]) com Tofacitinibe 5 mg duas vezes por dia e um OR de 4,41 (IC 95% 0,77, 25,21 [P = 0,096]) com Tofacitinibe 10 mg duas vezes por dia. Para o desfecho de colesterol HDL, observou-se aumento da diferença de média ponderada de 13,00 mg / dl (IC 95% 12,08, 13,93 [P > 0,001]), com heterogeneidade ( $I^2 = 95,6\%$ ) em pacientes em uso de Tofacitinibe 5 mg. Para LDL colesterol, observou-se aumento da chance dos níveis de LDL ao final do estudo (OR 9,49; 95% IC 3,84, 23,48 [P < 0,001]), sem heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ). Uma análise estratificada por dosagem mostrou um OR de 7,49 (IC de 95% 2,95, 19,02 [P < 0,001]), sem heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ), para tratamento com Tofacitinibe 5 mg duas vezes por dia e um OR de 11,59 (95% IC 4,61, 29,14 [P < 0,001]), sem heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ), para tratamento com Tofacitinibe 10 mg duas vezes por dia. A diferença de média ponderada do LDL foi de 11,20 mg / dL (IC 95% 10,08, 12,32 [P < 0,001]), com o uso de Tofacitinibe 5 mg, com heterogeneidade ( $I^2$  de 93,7%) e de 15,42 mg / dl (IC 95% 11,77, 19,06 [P < 0,001]), para Tofacitinibe 10 mg, com heterogeneidade ( $I^2$  de 99,4%). Não houve aumento significativo no percentual de pacientes com hipertrigliceridemia.

**Limitações:** os autores relatam como limitações a falta de informações sobre o efeito do rituximabe ou abatacepte em lipídios, a falta de informações sobre espondiloartrites, e a maneira heterogênea de apresentar os dados. 307 artigos foram lidos na íntegra, e apenas 25 (8%) dispunham de dados de mudanças no padrão lipídico. Além disso, nestes estudos, os dados foram apresentados como a porcentagem de pacientes com níveis lipídicos elevados, o aumento médio, ou a porcentagem média do aumento. Portanto,





as comparações foram limitadas pelo número de estudos com dados comparáveis. Estas desvantagens limitam a generalização das conclusões. Outra limitação potencial foi a grande heterogeneidade das variáveis contínuas, expressas como porcentagem do aumento médio dos níveis de colesterol LDL e HDL nos estudos do tofacitinibe. A proporção de pacientes com níveis anormalmente elevados de colesterol no final dos ensaios clínicos randomizados dentre aqueles com maiores níveis na linha de base era desconhecido, porque essa informação não estava disponível nos artigos. A inclusão do medicamento ativo e placebo como comparador nos estudos analisados é também uma limitação.

### **Burkley 2015**

Burkley et al. (2015) conduziram uma meta-análise de comparações indiretas para verificar a eficácia dos MMCD biológicos e Tofacitinibe em pacientes com AR não responsivos ao tratamento prévio com MMCD sintético (MMCD NR). Os resultados sugerem que, em combinação com MTX os MMCD biológicos e Tofacitinibe têm níveis semelhantes de eficácia em MMCD-NR. Tofacitinibe apresentou maior resposta no ACR20 e ACR50 em comparação com o placebo, mas sem diferença estatisticamente significativa contra placebo+MTX, anti-TNF, tocilizumabe, abatacepte+MTX, anakira+MTX, anti-TNF+MTX, Tofacitinibe+MTX e tocilizumabe+MTX. Para o ACR70 não houve diferença contra placebo e demais comparadores ativos.

**Limitações:** Buckley et al (2015) relata que a comparação indireta de anti-TNF com e sem MTX se estende por vários nós de ligação na rede. Isto não só exige uma maior suposição de transitividade, além de resultar em estimativas de efeito de tratamento relativas que não são muito precisas (isto é, relativamente largos intervalos de confiança). Tofacitinibe em monoterapia e tofacitinibe em combinação com o MTX também está ligado através de um longo caminho que inclui os anti-TNF. Isso pode distorcer a comparação entre estes tratamentos e cuidado deve ser tomado na interpretação dos resultados. Outra limitação da análise atual é o único foco sobre as respostas ACR. Embora a resposta ACR é uma medida composta que captura a melhora na contagem das articulações doloridas e inchadas, avaliação global da doença pelo médico e pelo paciente, dor, PCR e incapacidade, a análise não fornece informações sobre como a eficácia dos MMCD biológicos com e sem MTX compara estes diferentes componentes da resposta ACR. Também não faz qualquer distinção em uma resposta obtida a partir de um paciente com uma redução em todos os componentes e uma resposta com base na melhoria em apenas 3 dos 5 componentes. Além disso, este estudo não aborda diferenças no risco de eventos adversos, somente o benefício, em vez de o risco/benefício. Tem sido sugerido que a eficácia de tocilizumabe, medida pela resposta ACR e DAS, devem ser interpretados com cautela devido ao seu forte efeito sobre a PCR, um componente destes desfechos.



## **Lee 2015**

Lee et al. (2015) realizaram uma rede de meta-análise Bayesiana para avaliar a eficácia e segurança do Tofacitinibe 5 e 10 mg duas vezes por dia ou em combinação com metotrexato (MTX), em pacientes com RA ativa com resposta inadequada a MMCD ou metotrexato. A metanálise combinou as evidências diretas e indiretas a partir dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise. Foram incluídos 10 estudos, totalizando 4.867 pacientes. Foram realizadas 21 comparações para a metanálise de rede, incluindo 11 comparações diretas e sete intervenções, tais como Tofacitinibe 5 mg + MTX, Tofacitinibe 10 mg + MTX, Tofacitinibe 5 mg, Tofacitinibe 10 mg, adalimumabe 40 mg uma vez por semana + MTX, MTX, e placebo. Apenas um estudo avaliou a comparação Tofacitinibe (5 ou 10 mg) + MTX versus adalimumabe + MTX. O desfecho de eficácia avaliado foi ACR 20 e a segurança foi avaliada pelas retiradas devido a eventos adversos. Tofacitinibe 10 mg + MTX, Tofacitinibe 5mg + MTX, adalimumabe 40 mg + MTX, Tofacitinibe 10 mg e Tofacitinibe 5mg apresentaram uma taxa de resposta ACR20 significativamente maior do que os grupos placebo ou MTX. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as outras comparações. Ranking de probabilidade SUCRA, indicou que o Tofacitinibe 10mg + MTX apresenta maior probabilidade de ser o melhor tratamento para alcançar a taxa de resposta ACR20 (SUCRA= 0,9254), seguido por Tofacitinibe 5 mg + MTX (SUCRA = 0,7156), adalimumabe 40 mg + MTX (SUCRA = 0,6097), Tofacitinibe 10 mg (SUCRA = 0,5984), Tofacitinibe 5 mg (SUCRA = 0,4749), MTX (SUCRA = 0,1674), e placebo (SUCRA = 0,0086). O número de pacientes que interromperam o tratamento devido a eventos adversos foi menor no grupo do placebo do que nos grupos Tofacitinibe 10 mg + MTX e Tofacitinibe 5 mg + MTX, mas sem apresentar diferença estatística. Não houve diferenças estatísticas para a segurança entre as intervenções avaliadas. Tofacitinibe 5 e 10 mg duas vezes por dia, em associação com MTX, foi mais eficaz para AR ativa e não foi associado a um risco significativo de retiradas devido a eventos adversos graves.

**Limitações:** Lee et al. (2015) relatam que os resultados devem ser interpretados com cautela, porque há várias deficiências no estudo. Em primeiro lugar, os tempos de acompanhamento variaram largamente entre três e 24 meses, sendo a maior parte de curta duração (menor do que seis meses). A duração de acompanhamento foi, por conseguinte, muito curta para uma avaliação dos efeitos à longo prazo. Em segundo lugar, houve heterogeneidade no desenho e nas características dos pacientes dos estudos incluídos; assim, existe a possibilidade de que essas diferenças entre os estudos tenham afetado os resultados da meta-análise em rede. Em terceiro lugar, o estudo avalia apenas a eficácia com base no número de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 e a segurança de acordo com o número de pacientes retirados devido a eventos adversos, sem avaliar outros resultados. Especificamente, o número de retiradas devido a eventos adversos não pode ser suficiente para o desfecho de segurança devido à sua



frequência. Os autores concluem que estudos de longo prazo são necessários para determinar a eficácia relativa e a segurança do Tofacitinibe em um grande número de pacientes com AR ativa.

### **Zhang 2014**

Zhang et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança de Tofacitinibe para o tratamento de pacientes com AR aguda que tiveram uma resposta inadequada ao MMCDs. Foram incluídos 10 estudos, totalizando 4.929 pacientes. Foram realizadas três comparações: terapia com Tofacitinibe combinado com terapia de base<sup>1</sup> *versus* placebo combinado com terapia de base; Tofacitinibe em monoterapia *versus* placebo; e Tofacitinibe *versus* outros medicamentos. Somente dois estudos compararam Tofacitinibe com adalimumabe, os dois estudos não foram combinados na meta-análise porque um deles avaliava combinação de terapia com outro medicamento. O estudo de Van Vollenhoven et al apresentou uma maior porcentagem de doentes no grupo Tofacitinibe + MTX com resposta ACR20 na semana 12 (60,7% em a 5 mg Tofacitinibe + MTX, 58,7% no 10 mg grupo Tofacitinibe + MTX) em comparação com 56,3% no grupo de adalimumabe + MTX (valor P não fornecido). Na semana 24, uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo Tofacitinibe 5 mg + MTX (51,5%) e Tofacitinibe 10 mg + grupo MTX (52,6%), comparado com 47,2% no grupo de adalimumabe + MTX, teve resposta ACR20 (P <0,001 para todas as comparações). Em DAS28- [CRP] e HAQ DI nas semanas 12 e 24, os grupos de Tofacitinibe 5 mg + MTX e o Tofacitinibe 10 mg + MTX tiveram relativamente porcentagens mais elevadas de resposta em comparação com adalimumabe. Em Fleischmann et al., a taxa de resposta de Tofacitinibe monoterapia também foi significativamente mais elevada do que o adalimumabe, na semana 12, com respeito ao ACR20 e HAQ DI. Os eventos adversos graves mais comuns de Tofacitinibe 5 mg foram lesões, intoxicações e complicações processuais, com taxas de 0,40%, seguido por doenças cardíacas e distúrbios do sistema nervoso (0,30% para ambos). Todos os estudos incluídos foram financiados pela indústria. Tofacitinibe em monoterapia ou em combinação com MMCDs, foi associado com remissão mais favorável nos sinais e sintomas de AR do que adalimumabe ou placebo. Tofacitinibe monoterapia foi mais seguro do que o placebo no que diz respeito a eventos adversos graves, mas não para outros eventos adversos. *Pesquisa de pós-comercialização de longo prazo, em grande escala e de alta qualidade foi sugerida para comprovar a conclusão.*

**Limitações:** os autores avaliam como limitação o desenho pré-comercialização e a curta duração dos estudos. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de muito baixa a baixa; e a desclassificação foi por sério risco de viés, séria imprecisão, séria inconsistência e viés de publicação. Os autores recomendam que o uso de Tofacitinibe combinado com outros medicamentos ou monoterapia deva ser considerado com precaução em pacientes com AR que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos um MMCDs. Pesquisa

---

<sup>1</sup>Metotrexato, anti-inflamatórios não esteroidais, opioides, corticoides, entre outros.



de pós-comercialização de longo prazo, em grande escala e de alta qualidade foi sugerida para comprovar a conclusão.

### ***Kaur 2014***

Kaur et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança do uso de Tofacitinibe, em monoterapia ou em combinação com MMCDs, para o tratamento da AR. Os pacientes com AR ativa e que eram não-respondedores a um MMCD biológicos ou MMCDs foram incluídos. Oito estudos (4 estudos de fase II e 4 de fase III) foram incluídos na revisão. Os resultados dos estudos de fase II mostram que Tofacitinibe foi eficaz entre os não-respondedores. A eficácia de Tofacitinibe foi numericamente semelhante ao adalimumabe. Dois estudos relataram um aumento na incidência de eventos adversos graves e infecções graves nos grupos Tofacitinibe em comparação com placebo e adalimumabe. Por outro lado, outros dois estudos relatam que os eventos adversos emergentes foram semelhantes em todos os grupos. Os eventos adversos mais comuns foram infecções, infestações, aumento dos níveis de LDL-C e HDL-C, e uma diminuição do número de neutrófilos. Tofacitinibe é um medicamento eficaz para AR moderada a grave em pacientes com resposta inadequada ao MTX e aos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).

**Limitações:** Kaur et al. (2014) relatam que a segurança de Tofacitinibe precisa ser avaliada em um maior número de pacientes com uma duração maior de acompanhamento. Os ensaios clínicos incluídos mostraram um aumento dos níveis de LDL-C, mas se estes níveis tem uma implicação para um risco aumentado de doenças cardiovasculares não pôde ser verificada devido à curta duração dos estudos. A utilização de Tofacitinibe não é recomendada após falha da terapia de MTX, como tem sido sugerido para MMCD biológicos, devido à falta de dados de segurança a longo prazo. Estudos de longo prazo podem ajudar a recolher informações sobre a incidência de infecções, eventos cardiovasculares, e carcinomas e a compreender o perfil de risco/benefício do Tofacitinibe.

### ***Kawalec 2013***

Kawalec et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar o uso de Tofacitinibe em comparação com placebo ou adalimumabe para o tratamento de adultos diagnosticados com AR ativa em quem MTX, MMCDs, ou inibidores de TNF apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase II ou III. Os desfechos de eficácia avaliados foram o ACR e o HAQ e a segurança foi avaliada pelos eventos adversos graves e descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos. Oito estudos foram incluídos, todos os estudos foram randomizados, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntricos. A maioria dos estudos randomizados apresentou escore  $\geq 3$  pontos na escala de Jadad, indicando uma qualidade metodológica moderada ou alta.



Apenas dois estudos avaliaram a comparação adalimumabe e Tofacitinibe. Quando Tofacitinibe foi comparado com adalimumabe não houve diferenças estatisticamente significantes para ACR 20 e 70. No entanto, para a resposta ACR 50 Tofacitinibe foi melhor do que adalimumabe. Um total de 34,7% dos pacientes tratados com Tofacitinibe conseguiu uma melhora de 50% em comparação com 22,6% dos pacientes tratados com adalimumabe. Não houve diferenças significativas na frequência de eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos entre Tofacitinibe e adalimumabe.

**Limitações:** A análise da eficácia foi baseada principalmente na resposta de acordo com os critérios do ACR (20/50/70). Este desfecho é um endpoint composto, que pode ser sobrecarregado com algumas limitações, como a inesperada diferença nas medidas individuais de cada componente. Alguns estudos não forneceram os dados pormenorizados e extraíveis suficientes sobre os resultados. Por esta razão, a informação para alguns parâmetros, principalmente relativo ao ACR 50 ou ao ACR70, foi recuperada como dados brutos fornecidos pelo site de ensaios clínicos. Tofacitinibe parece apresentar uma eficácia comparável em relação ao adalimumabe, baseado apenas em um desfecho analisado (ACR 50), pode presumir-se que este agente tem um maior potencial para reduzir a atividade da doença do que anti-TNF; no entanto, isso deve ser confirmado em um maior número de estudos confiáveis. A razão risco-benefício global da terapia com Tofacitinibe na AR é favorável de acordo com os ensaios clínicos. No entanto, ainda há uma necessidade de estudos pós-comercialização de longo prazo para definir a eficácia do Tofacitinibe, especialmente no que diz respeito ao seu perfil de segurança na população do mundo real de pacientes com AR.

### **He 2013**

He et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados fase II e fase III para avaliar a eficácia e segurança do Tofacitinibe em pacientes com AR ativa. Os desfechos incluíram ACR 20, ACR 50, taxas de infecção, número de eventos adversos imunológicos e hematológicos, resultados laboratoriais e incidência de descontinuação do medicamento. Oito ensaios clínicos randomizados com 3.791 pacientes foram incluídos. Taxas de resposta significativamente maiores para ACR20 e ACR50 foram observadas em pacientes que receberam Tofacitinibe 5 e 10 mg *versus* placebo nas semanas 12 e 24. Fleischmann et al. e van Vollenhoven et al. também compararam a eficácia de tofacitinib com adalimumab em 3 e 6 meses. No mês 3, houve uma diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta ACR20 nos pacientes que receberam Tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia contra adalimumabe. Na dose de 5 mg duas vezes ao dia, o RR de taxas de resposta ACR20 e ACR50 foram de 1,65 (IC 95% 1,08, 2,53) e 1,95 (95% CI 1,00, 3,80) em pacientes que receberam Tofacitinibe contra adalimumabe respectivamente. Aos 6 meses, não houve diferenças significativas nas taxas de resposta ACR20 nos pacientes que receberam Tofacitinibe 5 e 10 mg contra adalimumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas em pacientes que receberam Tofacitinibe *versus* placebo na incidência de



infecções, neutropenia e retirada devido a eventos adversos. No entanto, um número significativamente menor de pacientes descontinuaram Tofacitinibe do que o placebo (RR 0,60; IC 95% 0,45, 0,78). Da mesma forma, a taxa de descontinuação do paciente devido à falta de eficácia foi significativamente menor nos pacientes que receberam Tofacitinibe versus placebo (RR de 0,18; IC de 95% 0,09, 0,35). Os pacientes do grupo Tofacitinibe apresentaram significativamente menor média de contagem de neutrófilos, aumento da creatinina sérica, maior variação percentual de LDL (lipoproteína de baixa densidade) /HDL (lipoproteína de alta densidade) e um maior risco de ALT (alanina aminotransferase) / AST (aspartato aminotransferase) > 1 LSN (limite superior do normal) versus placebo.

**Limitações:** Embora tenha sido gerado gráfico de funil para verificar o viés de publicação, a escassez da literatura torna difícil justificar a sua confiabilidade. Todos os pacientes nos estudos incluídos tiveram uma resposta inadequada ao tratamento com MTX, o que pode limitar a generalização dos resultados do estudo para pacientes sem tratamento prévio com MMCDs. Além disso, algumas informações importantes não foram relatadas nos estudos incluídos, os quais limitam a compreensão adicional da eficácia e segurança do tratamento Tofacitinibe em algumas circunstâncias. O fabricante informou que os idosos ( $\geq 65$  anos) que receberam Tofacitinibe podem ter um maior risco de desenvolver infecções graves e sintomas de AR mais graves, o que pode tornar diferente a eficácia do Tofacitinibe. No entanto, houve uma falta de informação sobre os resultados deste grupo etário específico. Os pacientes do grupo Tofacitinibe apresentaram significativamente menor média de contagem de neutrófilos, aumento da creatinina sérica, maior variação percentual de LDL (lipoproteína de baixa densidade) /HDL (lipoproteína de alta densidade) e um maior risco de ALT (alanina aminotransferase) / AST (aspartatoaminotransferase) > 1 LSN (limite superior do normal) versus placebo. Por isso, testes hematológicos, de função hepática e lipoproteínas devem ser realizados para monitoramento. Eficácia a longo prazo e estudos de farmacovigilância são recomendados.

### **Berhan 2013**

Berhan et al (2013) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos fase II e fase III para determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade de Tofacitinibe no tratamento da AR em pacientes com uma resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um MMCDs ou MMCD biológicos. Foram incluídos 8 estudos, 5 avaliaram Tofacitinibe + MTX contra MTX e 3 Tofacitinibe contra placebo. Pacientes tratados com Tofacitinibe 5 mg duas vezes por dia apresentou eficácia melhor do que placebo ou MTX para ACR 20 (OR = 3,55; IC 95% 2,44-5,17) e HAQ (SMD = -0,60; IC 95% -0,80 -0,39). Os resultados do tratamento com Tofacitinibe 5mg em monoterapia não foram significativamente diferentes da combinação de Tofacitinibe com metotrexato. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos e infecções emergentes pelo Tofacitinibe 5 mg não foi diferente do grupo placebo ou MTX. No entanto, Tofacitinibe 5 mg foi associado a redução do número de neutrófilos, níveis elevados de colesterol



LDL e HDL e enzimas do fígado. Tofacitinibe foi eficaz no tratamento de AR ativa em pacientes com uma resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um MMCDs. No entanto, o tratamento com Tofacitinibe foi associada a alterações laboratoriais.

**Limitações:** Os autores relatam que Tofacitinibe em monoterapia foi tão eficaz como Tofacitinibe em combinação com MTX. No entanto, este achado deve ser interpretado com grande cautela, pois a maioria dos estudos que avaliaram a eficácia da Tofacitinibe em combinação com o MTX recrutaram pacientes com resposta inadequada a pelo menos um MMCD biológicos ou MMCDs. Ao contrário, os estudos que compararam a eficácia da monoterapia de Tofacitinibe contra placebo não indicam claramente este critério. Como resultado, o estado de doença nos pacientes recrutados pode estar em fase anterior e eles podem responder melhor ao tratamento. Como outras limitações, em primeiro lugar, esta meta-análise registou uma heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos. Em segundo lugar, já que a maioria dos estudos incluídos não relatou valores para as respostas ACR50, ACR70, meta-análises não foram realizadas com estes desfechos.

#### ***Estudo de comparação indireta realizado pelo demandante***

Considerando a ausência de estudos de comparação direta entre os MMCD biológicos, o demandante realizou uma análise estatística de comparação indireta, com o objetivo de avaliar as diferenças entre as intervenções em termos de eficácia.

As comparações indiretas foram realizadas na forma de estrela, com circuitos de acordo com os diferentes desenhos dos estudos clínicos encontrados.

O modelo comparou Tofacitinibe 5 mg a cada 12 horas em associação ao metotrexato versus etanercepte (25mg, 2 vezes por semana), infliximabe (3 mg/kg), adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas), certolizumabe (400 mg a cada 4 semanas ou 200 mg a cada 2 semanas), golimumabe (50 mg a cada 4 semanas), rituximabe (1.000mg a cada dose), abatacepte (10 mg/kg a cada 4 semanas) e tocilizumabe (8 mg/kg cada 4 semanas), todos em associação com metotrexato. Metotrexato foi utilizado como comparador comum. A Figura 3 demonstra o desenho do modelo utilizado na análise.

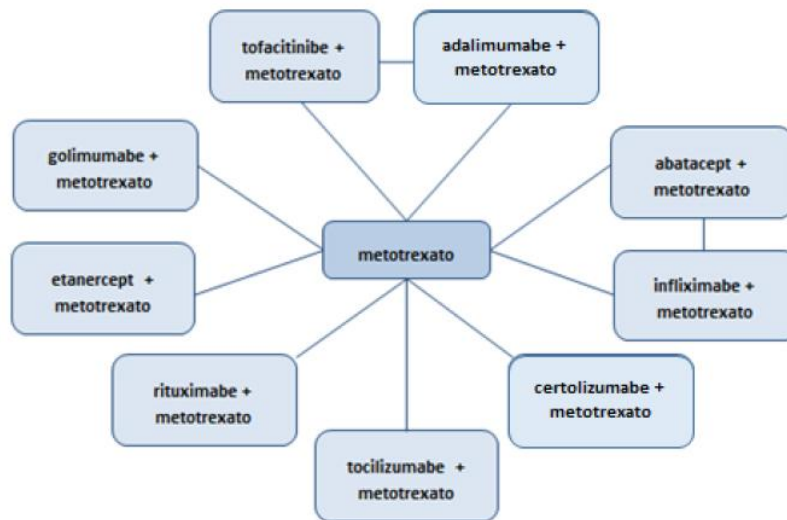


Figura 3. Modelo de estrela com circuitos de comparação indireta

Foram incluídas 27 revisões sistemáticas (com média de 7 a 36 estudos clínicos randomizados incluídos em cada revisão) para o desenvolvimento da análise de comparação indireta.

De todas as revisões sistemáticas, os dados primários foram extraídos de 37 ensaios clínicos randomizados incluídos, sendo 7 estudos de fase II e 23 estudos de fase III (*adalimumabe* = 3 estudos fase III; *abatacept* = 2 estudos fase III e 1 fase II; *certolizumabe* 3 estudos fase III; *etanercept* = 2 estudos fase III; *golimumabe* = 2 fase II e 1 fase III; *infliximabe* = 3 estudos fase III; *rituximabe* = 2 estudos fase II e 2 fase III; *tocilizumabe* = 4 estudos fase III; *tofacitinibe* = 1 estudo fase II e 3 fase III).

Dos estudos clínicos, foram obtidas todas as informações relacionadas às características da população estudada (período basal), intervenções realizadas (MMCD biológicos associados ao metotrexato *versus* metotrexato associado a placebo) e as doses utilizadas. Como desfechos, foram levados em conta ACR20, ACR50 e ACR70 em termos de progressão da doença. O resultado de qualidade de vida (QOL) foi avaliado por meio da escala HAQ por conta da correlação entre a capacidade funcional e a QOL. Para a avaliação de segurança, foram extraídas as informações relacionadas aos resultados de eventos adversos (EAS) sérios, infecções sérias e descontinuação por EAs.

## Resultados

Para ACR20 em 12 semanas, foi observado que certolizumabe mostrou mais efetividade do que Tofacitinibe (OR 0,373 IC95% 0,201-0,615). Esse resultado se mantém na análise de sensibilidade. Com os demais biológicos não surgiram diferenças significativas. Na ACR20 em 24 semanas, Tofacitinibe apresenta igual eficácia em comparação a todos os biológicos.





Quanto à ACR50 em 12 e 24 semanas, não foram observadas diferenças significativas entre os diferentes biológicos e Tofacitinibe. Na ACR70 em 12 e 24 semanas, é observado esse mesmo comportamento.

Em termos de HAQ em 12 semanas, foi identificado que Tofacitinibe foi igual a todos os MMCD biológicos. Essa mesma medida em 24 semanas teve o mesmo comportamento, com exceção com rituximabe, quando Tofacitinibe foi superior (DM – 0,279; IC95% -0,449 – (-0,104)) e infliximabe (DM -0,207; IC95%(-0,390 – (-0,023)). Entretanto, o limite superior é muito próximo de zero, motivo pelo qual não foi considerado clinicamente relevante.

Para descontinuação por EAs, etanercepte exibiu menor risco de apresentar descontinuação do tratamento por esse aspecto do que Tofacitinibe (OR 2,207; IC95% 1,023-4,029). Em relação aos outros MMCD biológicos, não houveram diferenças estatisticamente significativas comparadas com Tofacitinibe.

Tofacitinibe demonstrou ter as mesmas características que os demais MMCD biológicos quanto aos EAs sérios e infecções sérias, já que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Em relação a heterogeneidade entre os estudos, foi observada presença de heterogeneidade pelo maior ajuste de efeitos aleatórios do que efeitos fixos com a medição do DIC (delineamento inteiramente casualizado) nos modelos logísticos. Esse comportamento pode ser explicado pela diferença das características iniciais da população nos estudos clínicos e pelo desenho desses estudos clínicos. Entretanto, apesar dessa heterogeneidade, os resultados da análise de sensibilidade mostraram ser estáveis em relação à análise realizada inicialmente. A análise de sensibilidade pelo tipo de estudo clínico randomizado encontrou consistência entre as análises prévias nas quais houve uma diminuição da magnitude das diferenças encontradas no HAQ entre Tofacitinibe comparado com infliximabe. Houve variáveis que não puderam ser consideradas por conta da falta de informação dos estudos.

Considerando a qualidade de evidências usando a aproximação GRADE de acordo com o recomendado no manual de IETS, para avaliação global da evidência, foi identificado que a qualidade de evidência é muito baixa devido ao risco de viés sério dos estudos clínicos, heterogeneidade entre os estudos e falta de precisão de alguns estudos.

### **Inclusão de estudos observacionais**

Com o objetivo de avaliar os resultados do uso de Tofacitinibe em cenário de mundo real e, com isso, aumentar o conhecimento em torno da efetividade e segurança do medicamento, foi feita uma busca por estudos observacionais nas mesmas bases de dados utilizadas para a seleção das revisões sistemáticas.



Foram incluídos cinco estudos observacionais que avaliaram os desfechos de efetividade e segurança. Os estudos e seus principais resultados e limitações estão descritos abaixo.

### **Winthrop 2016**

Para avaliar o risco de infecções oportunistas (IO) em pacientes em tratamento de AR com tofacitinibe, Winthrop e colaboradores (2016) realizaram uma busca na literatura por estudos fase II, III e observacionais, publicados até abril de 2013. Dentre os 5.671 usuários de tofacitinibe, foram identificadas 58 pacientes com IO. Nenhuma IO foi verificada nos estudos de fase II. A tuberculose (TB) foi a IO mais comum (n=26), sendo 64 semanas o tempo médio entre o início da terapia com o fármaco e o diagnóstico. Infecções em sítios extrapulmonares ocorreram em 58% dos casos. A maioria dos casos de tuberculose (n=21) foi verificada em países com elevada prevalência da doença. Os dados apontam a necessidade de realização de *screening* para TB antes de iniciar o tratamento com o fármaco e a necessidade de tratamento dos casos identificados. Há interação medicamentosa entre rifampicina e tofacitinibe, com redução de 80% da biodisponibilidade do tofacitinibe. Por esta razão, a isoniazida deve ser o fármaco de escolha para o tratamento de TB latente.

Nos estudos de fase III, a incidência de IO foi maior em pacientes tratados com tofacitinibe 10mg duas vezes por dia quando comparado a 5mg duas vezes ao dia. Nos estudos observacionais, as taxas de incidência foram semelhantes para TB e demais IO. Dentre as demais IO identificadas em usuários de tofacitinibe, destacam-se candidíase esofágica (n=9), pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* (n=4), infecção por citomegalovírus (CMV) (n=6), infecção pulmonar por micobactérias não-tuberculose (MNT), infecções criptocócicas (pneumonia n=2, meningite n=1), herpes-zoster (n=8), encefalopatia por BK vírus (n=1) e toxoplasmose (n=1). Os casos de infecção por CMV manifestaram-se de formas diversas - retinite, hepatite, gastrite e úlcera esofageana. A maioria dos pacientes com IO (n=40) suspendeu o tratamento com tofacitinibe e um paciente faleceu com pneumocistose.

O mecanismo biológico pelo qual o tofacitinibe aumenta o risco de TB e outras infecções intracelulares não está claramente descrito. De acordo com Winthrop e colaboradores (2016), o provável mecanismo é a inibição do desenvolvimento e/ou manutenção de células T de memória, específicas para estes patógenos, por meio da inibição intracelular de interleucina (IL) 12, interferon (IFN)- $\gamma$  e outras citocinas relevantes. Além disto, é possível que a modulação destas vias pela inibição da JAK possa diminuir a resposta viral tipos 1 e 2, o que justificaria o elevado espectro de infecções virais. In vitro, o tofacitinibe diminui a proliferação das células T CD4 e a subsequente produção de IFN- $\gamma$ .



### ***Xie 2016***

Xie e colaboradores (2016) avaliaram o risco de perfuração gastrointestinal em pacientes utilizando tofacitinibe, tocilizumabe e outros biológicos para AR. Para a composição da coorte foram utilizados dados de dois sistemas de saúde, o Medicare, no período de 2006 a 2013, contemplando aproximadamente 93% dos americanos com idade igual ou superior a 65 anos e o Marketscan, no período de 2010 a 2014, que possui dados clínicos, laboratoriais e de uso de medicamentos dos pacientes ambulatoriais e hospitalizados nos Estados Unidos da América (EUA). Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, com diagnóstico de AR e que iniciaram o tratamento pelo menos 6 meses antes do seguimento na coorte. Pacientes com registro prévio de perfuração gastrointestinal foram excluídos. Dentre os 167.109 pacientes incluídos na coorte, 4.755 iniciaram o uso de tofacitinibe. A incidência de perfuração gastrointestinal foi de 1,29/1.000 pessoas/ano nos usuários de tofacitinibe. A incidência de perfuração do trato gastrointestinal (TGI) superior do tofacitinibe foi semelhante a todos os biológicos. O risco de perfuração no trato gastrointestinal inferior, após ajuste em modelo multivariado (incluindo sexo, idade, diabetes, úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, diverticulite e outras condições gastrointestinais, número de biológicos utilizado, antiinflamatórios não esteroidais, glicocorticóides, anticoagulantes e inibidores de bomba de prótons) foi significativamente superior em usuários de tofacitinibe (HR 2,55 IC 1,33-4,88) e tocilizumabe (HR 3,24 IC 1,05-10,04) quando comparado aos medicamentos anti-TNF.

### ***Curtis 2016a***

Curtis e colaboradores (2016a) realizaram estudo utilizando dados dos sistemas de informação em saúde dos EUA, o Medicare e o Marketscan, no período de 2010 a 2014, para avaliar o risco de infecções pelo herpes-zoster (HZ) e pelo vírus herpes simples (HS) associado ao uso de tofacitinibe. Um total de 2.526 pacientes iniciando o tratamento com tofacitinibe foram comparados com pacientes iniciando o uso de medicamentos biológicos para o tratamento de AR. A incidência de HZ associada a tofacitinibe foi de 3,87 por 100 pacientes/ano. Idosos, sexo feminino, uso de prednisona acima de 7,5mg/dia, infecção prévia por HZ e com elevado número de hospitalizações associaram-se ao maior risco de HZ. Após o ajuste por modelo multivariado, o risco de HZ foi significativamente maior em usuários de tofacitinibe, sendo aproximadamente o dobro quando comparado ao uso de biológicos [HR 2,01 (IC 1,40-2,88)]. A taxa de incidência composta por infecções por HZ e HS também foi maior para o tofacitinibe [HR 1,40 (IC 1,09-1,81)].

### ***Harnett 2016***

Uma coorte retrospectiva de pacientes em uso de tofacitinibe para o tratamento de AR, administrado em monoterapia ou em associação com fármacos sintéticos modificadores do curso da doença, foi analisada



por Harnett e colaboradores (2016). Foram utilizadas três bases de dados dos Estados Unidos- Medicare, Truven Marketscan (TM) e Optum Clinformatics (OC), contendo informações do sistema de saúde, que tiveram pelo menos um registro de prescrição do fármaco, no período de novembro 2012 a junho de 2014. Os pacientes foram acompanhados no período de um ano. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, com diagnóstico de AR, sem uso prévio de medicamentos biológicos. Foram excluídos pacientes com outra doença inflamatória diagnosticada, tais como doença de Chron, colite ulcerativa, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico e psoríase. Foram acompanhados 337 (TM) e 118 (OC) usuários de tofacitinibe. Mais de 50% dos pacientes utilizaram o fármaco em monoterapia. A persistência no uso do fármaco foi de 140 dias (TM) e 124,6 dias (OC). Em casos de troca de medicamento, os medicamentos mais utilizados foram abatacept e tocilizumabe. As taxas de adesão, persistência e troca de medicamentos foram semelhantes nos grupos em monoterapia e em terapia associada.

### ***Curtis 2016b***

Curtis e colaboradores (2016b) avaliaram dados de seis estudos fase II, seis estudos fase III e dois estudos observacionais envolvendo o uso de tofacitinibe para verificar o papel dos inibidores da Janus kinase no desenvolvimento de câncer. Foram incluídos estudos publicados até abril de 2013, com pacientes acima de 18 anos, com AR ativa de grau moderado a grave, provenientes da América do Norte, Europa, América Latina e Ásia. Dentre os 5.671 usuários de Tofacitinibe, 107 desenvolveram câncer, excluindo-se o câncer de pele não melanômico, uma incidência média anual de 0,85 (IC 0,70-1,02) casos por 100 pacientes. O tempo médio de uso do fármaco foi de 2,35 anos. O câncer mais prevalente foi o de pulmão (n=24), seguido do de mama (n=19), linfoma (n=10) e gástrico (n=6). Dentre os 24 pacientes com câncer de pulmão, 20 eram fumantes e 5 foram diagnosticados nos primeiros seis meses de uso do fármaco, sugerindo ser uma condição pré-existente. Foram verificadas 18 mortes por câncer em pessoas em tratamento com Tofacitinibe. As taxas de incidência de câncer observadas permaneceram estáveis ao longo do tempo, não havendo associação entre duração do tratamento com tofacitinibe e risco geral de câncer. Porém, estudos de longo prazo são necessários para avaliar a correlação entre o uso do fármaco e a incidência de câncer.



## 5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Como o demandante não encontrou diferenças estatisticamente significativas em termos de efetividade e segurança entre Tofacitinibe e os demais MMCD biológicos, este propôs uma análise de custo-minimização para identificar qual tratamento é menos oneroso. Essa análise é definida como um tipo de avaliação econômica em saúde que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois assume-se que os desfechos clínicos são similares na prática clínica.

A análise avaliou os custos e o impacto orçamentário da incorporação na perspectiva do SUS.

Os comparadores considerados na análise foram: adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe, etanercepte, abatacepte, tocilizumabe e rituximabe (conforme o PCDT para AR).

O modelo de custo-minimização apresentado pelo demandante considerou dois cenários, conforme apresentados abaixo:

- **Cenário base:** foram considerados apenas os custos diretos com medicamentos (relativos ao custo de tratamento com os comparadores selecionados);
- **Cenário alternativo:** além dos custos do cenário base, também foram considerados os custos de administração, acompanhamento e custos não médicos diretos (armazenamento e desperdício relacionados a manutenção da cadeia fria).

### ***Custos***

Os custos dos medicamentos incluídos na avaliação econômica foram obtidos pelo Diário Oficial da União (DOU) e divididos em indução e manutenção.

A figura 4 mostra os valores apresentados pelo demandante para a manutenção do tratamento.



Princípio ativo	Via de administração	Quantidade por ano	Preço unitário	Custo Anual	Custo mensal	Fonte
Etanercepte	SC	52	R\$ 381,00	R\$ 19.812,00	R\$ 1.651,00	DOU
Adalimumabe	SC	26	R\$ 816,94	R\$ 21.240,44	R\$ 1.770,04	DOU
Infliximabe	IV	18	R\$ 939,14	R\$ 16.904,52	R\$ 1.408,71	DOU
Abatacepte	IV	36	R\$ 458,38	R\$ 16.501,68	R\$ 1.375,14	DOU
Tocilizumabe	SC	84	R\$ 195,34	R\$ 16.408,56	R\$ 1.367,38	DOU
Golimumabe	SC	12	R\$ 1.331,90	R\$ 15.982,80	R\$ 1.331,90	DOU
Certolizumabe	SC	24	R\$ 474,43	R\$ 11.386,32	R\$ 948,86	DOU
Rituximabe	IV	8	R\$ 1.920,00	R\$ 15.360,00	R\$ 1.280,00	DOU

SC: Subcutânea; IV: intravenosa; DOU: Diário oficial da união.

Figura 4. Tabela apresentada pelo demandante com custos dos medicamentos na fase de manutenção.

Para o custo de tofacitinibe 5 mg considerou-se o valor proposto pelo fabricante, de **R\$ 1.593,18 (Mil, quinhentos e noventa e três reais e dezoito centavos), sem ICMS**, para a apresentação de **60 comprimidos** (equivalente a **um mês** de tratamento).

O demandante realizou uma análise de mercado e verificou a participação de cada um dos medicamentos biológicos no tratamento da AR atualmente (Figura 5)

Princípio ativo	Produto	Ativos no SUS - julho/15
Etanercepte	ENBREL® (SC)	32,2%
Adalimumabe	HUMIRA® (SC)	40,5%
Infliximabe	REMICADE® (IV)	8,3%
Abatacepte	ORENCIA® (SC)	3,5%
Tocilizumabe	ACTEMRA® (SC)	4,0%
Golimumabe	SIMPONI® (SC)	8,1%
Certolizumabe pegol	CIMZIA® (SC)	1,5%
Rituximabe	MABTHERA®	1,9%

Fonte: Data SUS - julho 2015

Figura 5: Tabela apresentada pelo demandante com a distribuição atual do mercado de biológicos.

O demandante considerou que não existem diferenças entre os biológicos e Tofacitinibe quanto à ocorrência de eventos adversos. Desta forma, os custos de manejo destas reações não foram incorporados ao modelo.

O demandante incluiu como custos dos medicamentos biológicos o custo do manejo da cadeia fria (1,5% do valor do medicamento) e o custo do desperdício (2,96% do custo do medicamento). Tofacitinibe,



por ser um comprimido de uso oral dispensa a cadeia fria e evitaria desperdícios relacionados à administração.

### Resultados da avaliação de custos

#### Cenário base

O cenário base considera apenas o custo medicamentoso para tratamento (2º e 3º linhas) de AR, comparando Tofacitinibe com os MMCD biológicos (Figuras 6 e 7)

Princípio ativo	% representação de mercado	Custo do medicamento	Custo Anual	Custo incremental	Custo total ponderado (ano)
<b>Tofacitinibe</b>		R\$ 1.593,18	<b>R\$ 19.118,16</b>		
Etanercepte	32,2%	R\$ 381,00	R\$ 19.812,00	-R\$ 693,84	R\$ 6.359,65
Adalimumabe	40,5%	R\$ 816,94	R\$ 21.240,44	-R\$ 2.122,28	R\$ 8.602,38
Infliximabe	8,3%	R\$ 939,14	R\$ 22.539,36	-R\$ 3.421,20	R\$ 1.870,77
Abatacepte	3,5%	R\$ 458,38	R\$ 19.251,96	-R\$ 133,80	R\$ 673,82
Tocilizumabe	4,0%	R\$ 195,34	R\$ 16.408,56	R\$ 2.709,60	R\$ 656,34
Golimumabe	8,1%	R\$ 1.331,90	R\$ 15.982,80	R\$ 3.135,36	R\$ 1.294,61
Certolizumabe	1,5%	R\$ 474,43	R\$ 13.284,04	R\$ 5.834,12	R\$ 199,26
Rituximabe	1,9%	R\$ 1.920,00	R\$ 15.360,00	R\$ 3.758,16	R\$ 291,84
<b>Custo médio ponderado (biológico)</b>					<b>R\$ 19.968,48</b>

Figura 6. Tabela apresentada pelo demandante com custos do tratamento medicamentoso com MMCD biológicos na indução.

Princípio ativo	% representação de mercado	Custo do medicamento	Custo Anual	Custo incremental	Custo total ponderado (ano)
<b>Tofacitinibe</b>		R\$ 1.593,18	<b>R\$ 19.118,16</b>		
Etanercepte	32,2%	R\$ 381,00	R\$ 19.812,00	-R\$ 693,84	R\$ 6.359,65
Adalimumabe	40,5%	R\$ 816,94	R\$ 21.240,44	-R\$ 2.122,28	R\$ 8.602,38
Infliximabe	8,3%	R\$ 939,14	R\$ 16.904,52	R\$ 2.213,64	R\$ 1.403,08
Abatacepte	3,5%	R\$ 458,38	R\$ 16.501,68	R\$ 2.616,48	R\$ 577,56
Tocilizumabe	4,0%	R\$ 195,34	R\$ 16.408,56	R\$ 2.709,60	R\$ 656,34
Golimumabe	8,1%	R\$ 1.331,90	R\$ 15.982,80	R\$ 3.315,36	R\$ 1.294,61
Certolizumabe	1,5%	R\$ 474,43	R\$ 11.386,32	R\$ 7.731,84	R\$ 170,79
Rituximabe	1,9%	R\$ 1.920,00	R\$ 15.360,00	R\$ 3.758,16	R\$ 291,84
<b>Custo médio ponderado (biológico)</b>					<b>R\$ 19.376,06</b>

Figura 7. Tabela apresentada pelo demandante com custos do tratamento medicamentoso com MMCD biológicos na manutenção.

O cenário base demonstra que a terapia com Tofacitinibe possui um menor custo médio ponderado tanto na indução como na manutenção quando comparado ao custo médio ponderado dos MMCDs Biológicos.



O demandante ressalta que para Tofacitinibe foi considerado o preço proposto para o Governo incluindo impostos (PIS/COFINS) e excluindo o ICMS, portanto a economia poderá ser maior no momento em que esse novo tratamento obtiver a exoneração de todos os impostos.

### Cenário alternativo

O cenário alternativo considera o tratamento para os pacientes com AR. Foi incluído o custo da medicação, medicamentos concomitantes, administração, acompanhamento e cadeia fria. As figuras 8 e 9 apresentam os custos na indução e manutenção.

	% em uso	Metrotexato / ano	Custo do medicamento	Custo da adm	Custo Acompanhamento	Custo do desperdício (4,46%)	Custo total / ano	Custo total ponderado (ano)
<b>Tofacitinibe 5 mg</b>		R\$ -	R\$ 19.118,16	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ -	<b>R\$ 19.169,06</b>	
<b>ENBREL® (SC)</b>	32,2%	R\$ 163,55	R\$ 19.812,00	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 883,62	R\$ 20.910,07	R\$ 6.733,04
<b>HUMIRA® (SC)</b>	40,5%	R\$ 163,55	R\$ 21.240,44	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 947,32	R\$ 22.402,22	R\$ 9.072,90
<b>REMICADE® (IV)</b>	8,3%	R\$ 163,55	R\$ 22.539,36	R\$ 185,55	R\$ 50,90	R\$ 1.005,26	R\$ 23.944,62	R\$ 1.987,40
<b>ORENCIA® (IV)</b>	3,5%	R\$ 163,55	R\$ 19.251,96	R\$ 371,10	R\$ 50,90	R\$ 858,64	R\$ 20.696,15	R\$ 724,37
<b>ACTEMRA® (SC)</b>	4,0%	R\$ 163,55	R\$ 16.408,56	R\$ -	R\$ 127,64	R\$ 731,82	R\$ 17.431,57	R\$ 697,26
<b>SIMPONI® (SC)</b>	8,1%	R\$ 163,55	R\$ 15.982,80	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 712,83	R\$ 16.910,08	R\$ 1.369,72
<b>CIMZIA® (SC)</b>	1,5%	R\$ 163,55	R\$ 13.284,04	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 592,47	R\$ 14.090,96	R\$ 211,36
<b>MABTHERA (IV)</b>	1,9%	R\$ 163,55	R\$ 15.360,00	R\$ 247,40	R\$ 50,90	R\$ 685,06	R\$ 16.506,91	R\$ 330,14
							<b>Total custo ponderado (biológico)</b>	<b>R\$ 21.126,19</b>

Figura 8. Tabela apresentada pelo demandante com custos do tratamento com MMCD biológicos na indução.

	% em uso	Metrotexato / ano	Custo do medicamento	Custo da adm	Custo Acompanhamento	Custo do desperdício	Custo total / ano	Custo total ponderado (ano)
<b>Tofacitinibe 5 mg</b>		R\$ -	R\$ 19.118,16	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ -	<b>R\$ 19.169,06</b>	
<b>ENBREL® (SC)</b>	32,2%	R\$ 163,55	R\$ 19.812,00	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 883,62	R\$ 20.910,07	R\$ 6.733,04
<b>HUMIRA® (SC)</b>	40,5%	R\$ 163,55	R\$ 21.240,44	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 947,32	R\$ 22.402,22	R\$ 9.072,90
<b>REMICADE® (IV)</b>	8,3%	R\$ 163,55	R\$ 16.904,52	R\$ 185,55	R\$ 50,90	R\$ 753,94	R\$ 18.058,46	R\$ 1.498,85
<b>ORENCIA® (IV)</b>	3,5%	R\$ 163,55	R\$ 16.501,68	R\$ 371,10	R\$ 50,90	R\$ 735,97	R\$ 17.823,21	R\$ 623,81
<b>ACTEMRA® (SC)</b>	4,0%	R\$ 163,55	R\$ 16.408,56	R\$ -	R\$ 127,64	R\$ 731,82	R\$ 17.431,57	R\$ 697,26
<b>SIMPONI® (SC)</b>	8,1%	R\$ 163,55	R\$ 15.982,80	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 712,83	R\$ 16.910,08	R\$ 1.369,72
<b>CIMZIA® (SC)</b>	1,5%	R\$ 163,55	R\$ 11.386,32	R\$ -	R\$ 50,90	R\$ 507,83	R\$ 12.108,60	R\$ 181,63
<b>MABTHERA (SC)</b>	1,9%	R\$ 163,55	R\$ 15.360,00	R\$ 247,40	R\$ 50,90	R\$ 685,06	R\$ 16.506,91	R\$ 313,63
							<b>Total custo ponderado (biológico)</b>	<b>R\$ 20.490,84</b>

Figura 9. Tabela apresentada pelo demandante com custos do tratamento medicamentoso com MMCD biológicos na manutenção.

A análise no cenário alternativo demonstra que a terapia com Tofacitinibe possui um menor custo médio ponderado de tratamento tanto na indução como na manutenção quando comparado ao custo médio ponderado de tratamento com os MMDCs biológicos.

### Limitações da avaliação econômica

1. O demandante considera que há similaridade com os biológicos em termos de efetividade e segurança. Entretanto, o próprio demandante, em seu estudo de comparação indireta, mostra que há superioridade do certolizumabe em comparação com Tofacitinibe.





2. O demandante considera a necessidade de uso concomitante de MTX em associação com todos os biológicos, mas não com Tofacitinibe. Entretanto, em seu próprio estudo de comparação indireta, considera o uso de MTX como adjuvante na terapia.

3. A bula do medicamento sugere o uso concomitante com estatinas. Tal uso pode aumentar os custos de em R\$ 1,56/mês, caso seja utilizada sinvastatina 20 mg até R\$ 34,28/mês se for utilizada atorvastatina 80 mg, conforme sugerido pelo PCDT de dislipidemia.

4. Estudos observacionais apontam para uma maior ocorrência de eventos adversos em pacientes em uso de Tofacitinibe em comparação com os demais biológicos, em especial a herpes-zoster. O custo mensal de tratamento de herpes-zoster com aciclovir 200 mg, por 7 dias, é de R\$17,56.



## 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi dividida entre os cenários base (custo medicamentoso) e cenário alternativo (custo de tratamento), e a população elegível baseou-se em dados do mundo real (DATASUS).

A figura 10 mostra a população elegível para tratamento com biológicos e tofacitinibe, segundo dados do SUS.

	2015	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Crescimento de mercado</b>	-	8%	7%	6%	5%	4%
<b>População ativa AR SUS</b>	<b>44.007</b>	<b>47.528</b>	<b>50.854</b>	<b>53.906</b>	<b>56.601</b>	<b>58.865</b>

AR: artrite reumatoide; SUS: Sistema Único de Saúde.

Figura 10: Tabela apresentada pelo demandante da população elegível para tratamento de AR no SUS

O demandante estimou o *market share* levando em consideração o histórico da taxa de incorporação do golimumabe no Sistema Único de Saúde nos 3 primeiros anos como referência para a taxa de incorporação de Tofacitinibe. A Figura 11 mostra a projeção de incorporação.

	Xeljanz® %	Biológicos %
Ano 1	2%	98%
Ano 2	6%	94%
Ano 3	10%	92%
Ano 4	14%	90%
Ano 5	16%	84%

Figura 11. Tabela apresentada pelo demandante do *market share* estimado para os próximos 5 anos considerando a inclusão de Tofacitinibe.

### **Análise de Impacto orçamentário**

#### **Cenário base – somente medicamentos**

Considerando os pacientes elegíveis, o custo anual apenas dos medicamentos para o tratamento da AR e a taxa de incorporação de tofacitinibe, o demandante calculou o impacto orçamentário para o Sistema Único de Saúde.

Essa análise foi dividida em duas avaliações alternando-se o cenário de impostos da seguinte forma:



**Sem isenção de PIS/COFINS:** com o preço proposto para inclusão da tecnologia, com PIS/COFINS e isento de ICMS – R\$1.593,18 (Hum mil quinhentos e noventa e três reais e dezoito centavos), mantendo esse cenário ao longo dos 5 anos

**Com isenção de PIS/COFINS após ano 1:** com o preço proposto para inclusão da tecnologia, com PIS/COFINS e isento de ICMS – R\$1.593,18 (Hum mil quinhentos e noventa e três reais e dezoito centavos), e obtendo desoneração de PIS/COFINS a partir do segundo ano de contrato, com um novo preço de venda ao governo de R\$ 1.402,00 (Hum mil quatrocentos e dois reais), isento do ICMS e PIS/COFINS.

A figura 12 apresenta os resultados.

Ano	Sem isenção de PIS/COFINS			Com isenção de PIS/COFINS após ano 1		
	Gasto do MS incluindo Xeljanz®	Gasto do MS somente com Biológicos	Impacto orçamentário	Gasto do MS incluindo Xeljanz®	Gasto do MS somente com Biológico	Impacto orçamentário
1º ano	R\$ 925.972.169,66	R\$ 926.325.897,68	<b>-R\$ 353.728,02</b>	R\$ 925.972.169,66	R\$ 926.325.897,68	<b>-R\$ 353.728,02</b>
2º ano	R\$ 987.185.218,15	R\$ 988.138.896,25	<b>-R\$ 953.678,10</b>	R\$ 980.185.059,47	R\$ 988.138.896,25	<b>-R\$ 7.953.836,78</b>
3º ano	R\$ 1.042.912.575,35	R\$ 1.044.282.981,84	<b>-R\$ 1.370.406,49</b>	R\$ 1.030.545.628,34	R\$ 1.044.282.981,84	<b>-R\$ 13.737.353,50</b>
4º ano	R\$ 1.090.417.046,87	R\$ 1.091.769.704,75	<b>-R\$ 1.352.657,88</b>	R\$ 1.072.237.634,78	R\$ 1.091.769.704,75	<b>-R\$ 19.532.069,97</b>
5º ano	R\$ 1.130.952.212,38	R\$ 1.132.011.266,69	<b>-R\$ 1.059.054,31</b>	R\$ 1.109.344.682,58	R\$ 1.132.011.266,69	<b>-R\$ 22.666.584,11</b>
<b>Total 5 anos</b>			<b>-R\$ 5.089.524,80</b>			<b>-R\$ 64.243.572,38</b>

MS = Ministério da Saúde

Figura 12. Tabela apresentada pelo demandante da análise de impacto orçamentário do cenário base (somente medicação).

Considerando apenas o custo do medicamento (cenário base), a análise de impacto orçamentário para a inclusão proposta do tofacitinibe no SUS evidencia uma potencial economia ao sistema. Essa economia pode chegar a R\$64,2 milhões em 5 anos se o produto for incluído na lista de produtos desonerados de PIS e COFINS

#### **Cenário alternativo – custo do tratamento**

Considerando os pacientes elegíveis, o custo anual do tratamento da AR, que inclui custo da medicação, medicamentos concomitantes, administração, acompanhamento e cadeia fria, e a taxa de incorporação de tofacitinibe, o demandante calculou o impacto orçamentário para o Sistema Único de Saúde.

Essa análise também foi dividida em duas avaliações alternando-se o cenário de impostos. Os resultados encontram-se na Figura 13.



Ano	Sem isenção de PIS/COFINS			Com isenção de PIS/COFINS após ano 1		
	Gasto do MS incluindo Xeljanz®	Gastos do MS somente com Biológicos	Impacto orçamentário	Gasto do MS incluindo Xeljanz®	Gasto do MS somente com Biológico	Impacto orçamentário
1º ano	R\$ 970.203.208,63	R\$ 971.410.240,45	<b>-R\$ 1.207.031,82</b>	R\$ 970.203.208,63	R\$ 971.410.240,45	<b>-R\$ 1.207.031,82</b>
2º ano	R\$ 1.032.522.424,33	R\$ 1.036.204.743,66	<b>-R\$ 3.682.319,34</b>	R\$ 1.027.230.671,36	R\$ 1.036.204.743,66	<b>-R\$ 8.974.072,31</b>
3º ano	R\$ 1.088.913.506,30	R\$ 1.095.090.260,33	<b>-R\$ 6.176.754,03</b>	R\$ 1.079.564.742,72	R\$ 1.095.090.260,33	<b>-R\$ 15.525.517,61</b>
4º ano	R\$ 1.136.476.733,22	R\$ 1.144.858.480,67	<b>-R\$ 8.381.747,45</b>	R\$ 1.122.734.050,75	R\$ 1.144.858.480,67	<b>-R\$ 22.124.429,91</b>
5º ano	R\$ 1.177.663.777,95	R\$ 1.187.049.562,26	<b>-R\$ 9.385.784,32</b>	R\$ 1.161.329.618,22	R\$ 1.187.049.562,26	<b>-R\$ 25.719.944,05</b>
<b>Total 5 anos</b>			<b>-R\$ 28.833.636,96</b>			<b>-R\$ 73.550.995,70</b>

MS = Ministério da Saúde

Figura 13. Tabela apresentada pelo demandante da análise de impacto orçamentário do cenário alternativo (custo total do tratamento).

Considerando o custo do tratamento (cenário alternativo) a análise de impacto orçamentário feita pelo demandante para a inclusão do tofacitinibe no SUS evidencia uma potencial economia ao sistema. Essa economia pode chegar a R\$ 73,5 milhões em 5 anos se o produto for incluído na lista de produtos desonerados de PIS e COFINS.



## 7. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

### ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)***

A Agência Canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, recomenda que Tofacitinibe seja listado, em combinação com o metotrexato (MTX), para reduzir os sinais e sintomas da AR em pacientes adultos com AR ativa moderada a grave ou em monoterapia para aqueles que são intolerantes ao MTX, se os seguintes critérios e condições clínicas forem cumpridos:

- **Critério clínico:**
  1. Resposta inadequada ou intolerância aos MMCD sintéticos
- **Condições:**
  1. Listado de forma semelhante aos MMCD biológicos
  2. Dosagem diária não deve exceder 10 mg (isto é, 5 mg duas vezes por dia)
  3. Custo do plano de droga para Tofacitinibe não deve exceder os custos do plano de droga para os MMCD biológicos.

### ***Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC)***

O Comitê da Austrália, a *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC)*, recomendou o tofacitinibe para AR grave em pacientes com determinados critérios baseado em um custo-minimização com adalimumabe. Relata que as doses de 5 mg duas vezes por dia do Tofacitinibe e 40 mg a cada 15 dias de adalimumabe possuem a mesma eficácia. Devido a evidência estatisticamente significativa de maior alteração nos parâmetros de lipídeos devido ao tratamento com Tofacitinibe, o Comitê considerou que a inclusão de gestão de custos para hipercolesterolemia para uma proporção de pacientes seria apropriado.

### ***European Medicines Agency (EMA)***

Em 25 de abril de 2013, o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano da European Medicines Agency (EMA) realizou um parecer negativo recomendando a recusa da autorização de comercialização para o medicamento Xeljanz®. O requerente solicitou um reexame do parecer. Depois de analisar os fundamentos do pedido, o comitê reexaminou o parecer inicial, tendo confirmado a recusa da autorização de comercialização em 25 de julho de 2013. O medicamento foi submetido com indicação para o tratamento de moderada a ativa grave AR em doentes adultos que tenham tido uma resposta inadequada ou intolerância à terapia anterior com pelo menos um MMCD biológico.

O comitê tinha grande preocupação sobre o perfil de segurança do medicamento, referente principalmente aos riscos de infecções oportunistas graves observados com Tofacitinibe, associados à sua



ação imunossupressora. Além disso, outros eventos graves foram abordados como possibilidade de desenvolvimento de câncer, perfuração gastrointestinal, alterações hepáticas e aumento dos lipídeos no sangue. Não houve clareza sobre a magnitude destes efeitos e a possibilidade de gestão e controle adequando destes riscos na prática clínica. A comissão considerou que o uso do medicamento resultou em melhoria dos sinais e sintomas da AR e da capacidade física dos pacientes. No entanto, os estudos não foram suficientes para demonstrar uma redução consistente na atividade da doença e nos danos estruturais nas articulações, principalmente com o uso de dose mais baixa, de 5 mg, e na população alvo específica do medicamento, não responsiva a pelo menos dois MMCDs. Assim, o comitê avaliou que os benefícios do tratamento não eram superiores ao risco e recomendou a recusa de autorização de comercialização, confirmada após reexame.

### ***American College of Rheumatology (ACR)***

O *American College of Rheumatology (ACR)* recomenda o uso de Tofacitinibe na segunda e quarta linha de tratamento. No entanto, a recomendação é condicional porque 1) a evidência é de qualidade baixa a muito baixa, 2) apesar dos dados de eficácia de Tofacitinibe positivos em relação ao MTX devido ao balanço de benefício (Tofacitinibe ligeiramente mais eficaz), risco (segurança a longo prazo da Tofacitinibe não é bem conhecida diferente do MTX), e considerações de custo (MTX é menos caro do que Tofacitinibe), o que favorece MTX no geral, 3) biológicos não anti-TNF têm os dados de segurança a longo prazo em comparação com Tofacitinibe 4) é maior a experiência clínica com os biológicos não anti-TNF em comparação com Tofacitinibe, 5) não há diferença suficiente na eficácia entre produtos biológicos não anti-TNF e Tofacitinibe para compensar os dados de segurança a longo prazo e maior quantidade de experiência com os biológicos não-TNF, e 6) o fato de que outros produtos biológicos não anti-TNF com diferentes mecanismos de ação podem ser eficazes e vale a pena tentar essa alternativa terapêutica (SINGH *et al.*, 2015).

### ***European League Against Rheumatism (EULAR)***

Segundo recomendações da *European League Against Rheumatism (EULAR)*, Tofacitinibe pode ser considerado como uma opção de tratamento de AR após falha com MMCD biológico. Apesar de reconhecer a eficácia de Tofacitinibe e classifica-lo como um MMCD, a comissão do EULAR aponta para pouca informação de segurança do medicamento em longo prazo. Dados de ensaios clínicos revelam um aumento das taxas de infecções graves em comparação com os controles. Além disso, infecções por herpes-zoster, em particular, parecem ser mais comuns do que a observada com inibidores de TNF. Vários casos de tuberculose e de outras infecções oportunistas foram relatados; linfopenia e anemia também podem ocorrer, e os níveis de hemoglobina têm um menor aumento após a melhora clínica do que o observado com MMCD sintéticos e



MMCD biológicos. Portanto, devido as inúmeras opções disponíveis de MMCDs e MMCD biológico com larga experiência clínica, a comissão recomendou que Tofacitinibe deve ser utilizado após falha terapêutica com MMCD biológico inibidor de TNF. Em termos econômicos, verificou-se que Tofacitinibe possui preço semelhante aos MMCD biológico nos EUA e na Suíça. Entretanto, o primeiro biossimilar foi aprovado na Europa e com a expectativa de preço a ser fixado inferior aos dos medicamentos biológicos já existentes. Com isso, seria recomendável a realização de uma análise de custo-efetividade. Por fim, a comissão reconheceu que o Tofacitinibe é um medicamento oral *first-in-class* e está ciente de sua aprovação em países como EUA e Japão. Entretanto, não foi possível concluir que o perfil de segurança de Tofacitinibe seja semelhante aos demais agentes biológicos, sendo necessário dados de segurança a longo prazo e maior experiência clínica de uso do medicamento para avaliar o seu real custo-benefício. As recomendações feitas pelo EULAR foram realizadas anteriormente a primeira e a segunda negativa de registro do Tofacitinibe pela *European Agency of Medicine (EMA)* (SMOLEN *et al.*, 2014).

### **SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR)**

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), o Tofacitinibe é uma opção terapêutica para os pacientes com AR em atividade moderada ou alta, podendo ser indicado em monoterapia ou em associação ao metotrexato, após falha de pelo menos dois esquemas com diferentes medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e um esquema de MMCD biológico. No entanto, a comissão de AR considera que em determinadas condições e em cenários clínicos bastante específicos, poderia ser indicado, a critério médico, o uso do Tofacitinibe mais precocemente, uma vez que, como apresentado, há evidências da eficácia do medicamento em diferentes momentos no tratamento da AR. A recomendação cautelosa para o uso do medicamento deve-se ao curto período que se encontra no mercado, o que limita as informações relacionadas à segurança em comparação com outros medicamentos já em uso para o tratamento da AR. (DA MOTA *et al.*, 2015a)



## 8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Após análise das evidências disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança de tofacitinibe em relação aos demais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e análise do estudo de custo-minimização e impacto orçamentário disponibilizados pelo demandante e tendo em vista:

1. A qualidade da evidência baixa ou muito baixa apresentada pelas revisões sistemáticas;
2. Os problemas que comprometem a qualidade metodológica dos estudos disponíveis;
3. A necessidade de mais estudos de longo prazo e pós-comercialização que comprovem a efetividade e segurança em cenário de mundo real;
4. A maior incidência de herpes-zoster em usuários de Tofacitinibe em comparação com os MMCD biológicos;
5. O maior risco de perfuração gastrointestinal em comparação com os anti-TNF;
6. A necessidade do uso concomitante de estatinas.

Os membros da CONITEC, presentes na 49ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de outubro de 2016, decidiram preliminarmente recomendar a não incorporação do tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável.





## 9. CONSULTA PÚBLICA

O tema “Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença” foi colocado em consulta pública nº 33, realizada entre os dias entre os dias 15/10/2016 e 03/11/2016.

Foram recebidas 113 contribuições de cunho técnico-científico e 228 contribuições de experiência ou opinião.

### 9.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 228 contribuições, 91,2% (208) das contribuições discordaram parcialmente ou totalmente com o relatório técnico científico da CONITEC.

Em relação à origem, 19,7% (n=45) se referiram a contribuições do paciente, 3,5% (n= 8) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 72,8% (n= 166) de profissionais de saúde, e 2,6% (n=6) de interessado no tema (Figura 14).

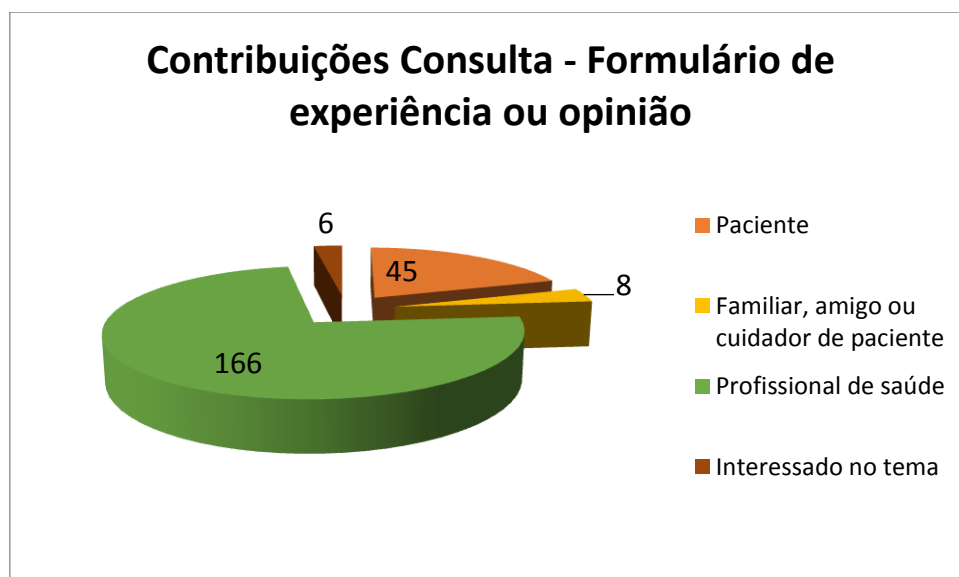


Figura 14. Contribuições à consulta pública de experiência ou opinião.

Na análise do teor, das 208 contribuições recebidas, 26 foram excluídas por serem duplicadas ou em branco. Os motivos foram categorizados em: eficácia da terapia, mais uma opção terapêutica, comodidade posológica, segurança e custos (Figura 15). A maioria das contribuições em relação a eficácia relataram resultados positivos do medicamento por meio de experiência individual, clínica e/ou científica. O tofacitinibe seria mais uma opção terapêutica para indivíduos que apresentaram falha terapêutica ou eventos adversos a outras alternativas disponíveis pelo SUS, além de possuir mecanismo de ação diferente. O medicamento é administrado por via oral, logo apresentaria maior comodidade posológica, possibilitando maior adesão ao tratamento. Além disso, não há necessidade de cuidados como armazenar em geladeira,



preocupação com o transporte e local para infusão em caso de endovenoso. Em relação à segurança foram relatados por profissionais e pacientes que o medicamento tem perfil de segurança tolerável comparável aos MMCDb e que na maioria dos casos não houve reações adversas ao medicamento, foi reportado um caso de herpes-zoster simples com o tofacitinibe por um profissional de saúde. Também foi relatado que os custos com tofacitinibe são menores do que com os outros biológicos.

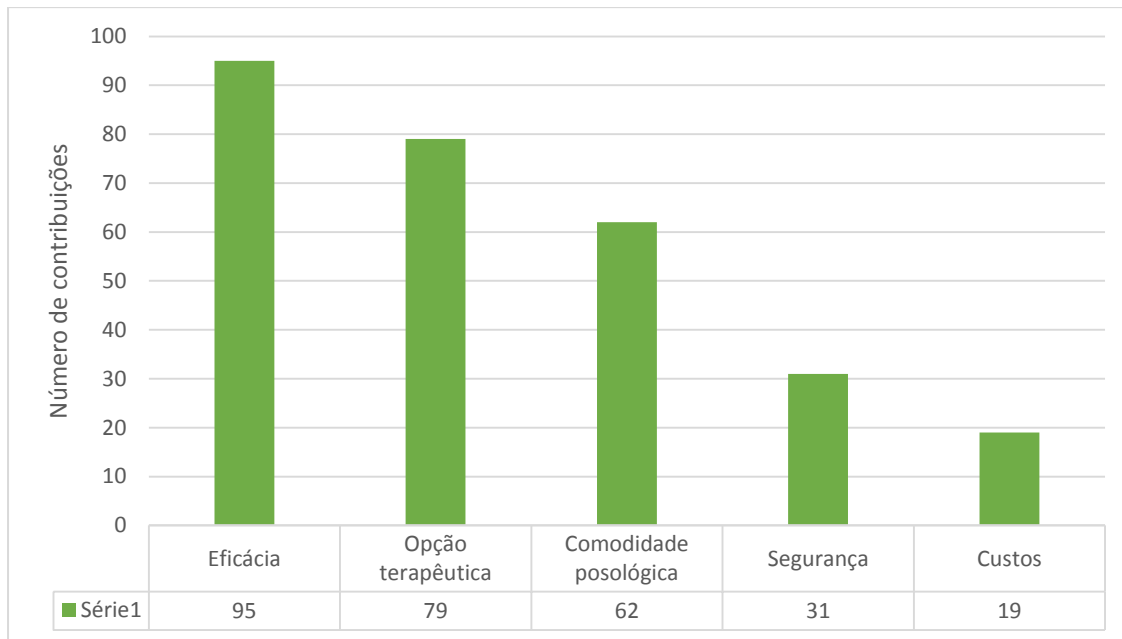


Figura 15. Principais assuntos abordados nas contribuições apresentadas a consulta pública referentes ao tofacitinibe.

## 9.2 Contribuições técnico-científicas

Das 113 contribuições técnico-científicas, 102 (90,3%) foram de profissionais de saúde, seis de paciente, familiar, amigo ou cuidador, dois de sociedade médica, um de secretaria estadual de saúde e uma contribuição da empresa demandante da incorporação do tofacitinibe. Dez contribuições foram excluídas (duplicatas ou sem conteúdo) e 103 foram consideradas. Dessas, 53,8% (58) não apresentavam motivo ou embasamento técnico, 33,7% (37) foram experiências clínicas com o uso de tofacitinibe pelo profissional de saúde e sete apresentaram evidências científicas já consideradas no relatório.

O demandante da tecnologia encaminhou contribuições com respostas a pontos levantados pelo Relatório da CONITEC disponibilizado em Consulta Pública. As respostas serão apresentadas em 6 pontos principais.



1. **A qualidade da evidência baixa ou muito baixa apresentada pelas revisões sistemáticas e**
2. **Os problemas que comprometem a qualidade metodológica dos estudos disponíveis;**

Em relação à qualidade das evidências apresentadas e da metodologia dos estudos, as evidências foram reavaliadas pelo demandante aplicando-se os mesmos instrumentos usados pela CONITEC para todos os estudos, o AMSTAR (A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews) e o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Em linhas gerais, diferentemente da posição da CONITEC que concluiu que as evidências eram baixas a muito baixas, os estudos (tanto as revisões sistemáticas quanto os ensaios clínicos randomizados) mostraram uma força moderada de recomendação favorável ao tofacitinibe no tratamento da AR (Figura 16).

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR. Dos nove estudos incluídos, a qualidade das revisões foi considerada moderada, com variação de 3 a 9 e valor médio de 5,45 em 11.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados seguiu-se a recomendação das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de PTC do Ministério da Saúde. Para complementar a análise, também foi aplicado o GRADE. No GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado para uma dada tecnologia, utilizando o conjunto disponível de evidência.

Desfecho	Classificação
ACR 20	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
ACR 50	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
ACR 70	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
HAD-DI	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Remissão (de acordo com critérios do DAS28)	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Perfil de segurança	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa

Figura 16. Qualidade da evidência conforme o GRADE para os ensaios clínicos randomizados

Em síntese, em relação as nove revisões sistemáticas e os seis ensaios clínicos randomizados apresentados e reavaliados, a qualidade dessas evidências foi considerada moderada, diferente da avaliação da CONITEC que as considerou de baixa a muito baixa, de forma geral. Portanto, pode-se concluir que estes estudos dão um adequado padrão de qualidade, mostrando evidências robustas de que o tofacitinibe



apresenta, por meio de comparação indireta, eficácia similar aos MMCD biológicos incorporados pelo SUS para tratamento da AR moderada a grave em pacientes adultos.

### ***Considerações a contribuição 1***

Conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC, observa-se que a ferramenta GRADE foi aplicada para a avaliação da qualidade da evidência proveniente das Revisões Sistemáticas. O GRADE foi aplicado para cada desfecho de cada estudo, permitindo assim a graduação da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Os estudos, de forma geral, apresentaram qualidade da evidência baixa a muito baixa.

Assim, a reanálise do demandante não está em acordo com o apresentado pelo relatório de recomendação, uma vez que o demandante aplicou a ferramenta para analisar a qualidade da evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados.

Cabe ressaltar que a qualidade da evidência foi avaliada no relatório somente para as Revisões Sistemáticas, uma vez que estas apresentam os resultados sumarizados de todos os ensaios clínicos randomizados (tabela 4, relatório de recomendação), consideradas um maior nível de evidência. Seguiu-se a recomendação do GRADE Working Group<sup>2</sup> onde “os perfis de evidências devem ser usados para avaliar a qualidade das evidências e essas devem ser baseadas em revisões sistemáticas”. Por fim, o grupo não recomenda o uso do GRADE com modificações.

Na reanálise feita pelo demandante, foi relatado que os estudos geraram uma força de recomendação “moderada” a favor do tofacitinibe. Entretanto, a força de recomendação deve ser classificada em “forte ou fraca” e “a favor ou contra a tecnologia”.

Também, os motivos que levaram ao rebaixamento da qualidade da evidência dos ensaios clínicos randomizados não foram apresentados. Segundo o GRADE *Working Group*, as evidências que foram avaliadas e os métodos que foram utilizados para identificar e avaliar essas evidências devem ser claramente descritos.

### ***Considerações a contribuição 2***

Conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC, observa-se que a ferramenta AMSTAR foi aplicada para a avaliação da qualidade metodológica proveniente das Revisões Sistemáticas. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR variou de 2 a 9, com valor médio de 5,1 em 11, considerada moderada. Apenas o estudo de Zhang et al. (2014) apresentou qualidade metodológica alta, seguida pelos estudos de Souto et al. (2016), He et al (2013) e

---

<sup>2</sup> <http://www.gradeworkinggroup.org/>



Singh et al. (2016), com qualidade moderada. Os demais cinco estudos apresentaram qualidade metodológica baixa.

Dos 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas com mais frequência as seguintes falhas metodológicas: 1) não indicar a situação da publicação como critério de inclusão ou exclusão (100%); 2) não mencionar os estudos incluídos e excluídos e os motivos que levaram a esta decisão (77,8%) e não associar adequadamente a qualidade dos estudos incluídos nas conclusões (77,8%); 3) não estabelecer um protocolo prévio incluindo uma pergunta clara de investigação e os critérios de exclusão e inclusão (66,7%) e não informar o conflito de interesse dos autores dos estudos incluídos e da revisão sistemática (66,7%); 4) não realizar a seleção dos estudos e extração dos dados com ao menos dois revisores e estabelecer o método de consenso em caso de discordância (55,5%).

Portanto, observa-se que a qualidade metodológica apresentada pelo demandante, de 5,45, não diferiu da apresentada pelo relatório de recomendação, de 5,11. Ambas são consideradas de qualidade moderada, sendo os estudos de 0 a 4 de baixa qualidade, os de 5 a 8 de moderada qualidade e os de 9 a 11 de alta qualidade.

Entretanto, a principal observação feita pelo relatório de recomendação foi quanto as falhas metodológicas encontradas nos estudos, conforme observado acima, onde foram relatados os principais problemas encontrados.

Assim, a qualidade metodológica dos estudos pode ser considerada moderada, com falhas metodológicas importantes, mas a qualidade da evidência não pode ser considerada moderada, pois o AMSTAR não avalia qualidade da evidência e o GRADE deve ser aplicado idealmente para as Revisões Sistemáticas, que demonstraram qualidade da evidência muito baixa a baixa.

### ***3. A necessidade de mais estudos de longo prazo e pós-comercialização que comprovem a efetividade e segurança em cenário de mundo real***

De acordo com o demandante, dados do Registro CORRONA de Karateev e colaboradores e a análise de pós-marketing interna da Pfizer, o tofacitinibe apresenta um perfil de segurança comparável aos MMCDs biológicos incorporados pelo SUS.

#### ***Considerações a contribuição 3***

Contudo, é importante fazer as seguintes ponderações, uma vez que existem estudos observacionais que relatam o risco aumentando de herpes-zoster em usuários de tofacitinibe quando comparado ao uso de MMCD biológicos e risco de perfuração no trato gastrointestinal inferior superior em usuários de tofacitinibe e tocilizumabe quando comparado aos medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).



Logo, são necessários mais estudos que avaliem o perfil de segurança do tofacitinibe em comparação com os MMCDb.

#### **4. A maior incidência de Herpes-zoster em usuários de tofacitinibe em comparação com os MMCD biológicos;**

O demandante cita algumas considerações em relação ao herpes-zoster:

- Os casos de Herpes-zoster observados nos pacientes do programa clínico de tofacitinibe para AR envolveram – na sua maioria – um único dermatomo, sendo 90% de apresentação clínica leve a moderada, sem ocorrência de disseminação visceral;
- A porcentagem de pacientes que desenvolveram neuralgia pós-herpética é consistente com a porcentagem reportada na literatura;
- Numa análise multivariada, pacientes mais idosos ( $\geq 65$  anos), recebendo corticoides e provenientes da Ásia foram os que apresentaram maior risco de desenvolvimento de Herpes-zoster. As maiores taxas foram observadas em pessoas do Japão e da Coreia;
- Segundo a literatura, a incidência de Herpes-zoster observada nos pacientes tratados com tofacitinibe vem se mantendo estável ao longo do tempo conforme mostrado nos estudos de extensão de longo prazo;
- Pacientes recebendo tofacitinibe em monoterapia tiveram um menor risco de desenvolvimento de Herpes-zoster do que os comparados à terapia combinada com metotrexato;
- De uma maneira geral, os estudos de vida real têm demonstrado incidências menores de herpes-zoster do que os ensaios clínicos randomizados.

#### **Considerações a contribuição 4**

De acordo com o próprio demandante, há evidências na literatura de um risco aumentado de herpes-zoster leve a moderada em pacientes tratados com tofacitinibe, em comparação com as taxas relatadas de pacientes tratados com MMCD biológicos.

Apesar das taxas de incidência de herpes-zoster serem maiores na população de japoneses e coreanos (8,1; IC 95% 7,0 - 9,4), elas são observadas na população latino-americana (3,6; IC 95% 3,0 – 4,5). Para as duas populações o uso de tofacitinibe tem um aumento estatisticamente significativo do risco de herpes-zoster em comparação ao placebo.

Winthrop et al. (2014), avaliou dados de estudos de fases II e III e ensaios de extensão de longo prazo. Entre os 4.789 participantes, 239 foram identificados como tendo herpes-zoster associado ao tofacitinibe. Destes, 223 (93%) foram de casos de Herpes-zoster não graves e nenhum dos casos envolveu



disseminação visceral ou morte. Para a maioria dos pacientes que desenvolveu Herpes-zoster (89%), não ocorrem interrupções temporárias do tratamento com tofacitinibe. Nos outros 10% dos participantes, o tratamento com tofacitinibe foi interrompido permanentemente devido ao evento Herpes-zoster. Além disso, 7% foram casos graves de herpes-zoster, todos os pacientes foram hospitalizados ou receberam medicamento antiviral intravenoso. Adicionalmente, 8% dos indivíduos apresentaram neuralgia pós-herpética.

De acordo com o demandante, de todos os casos de Herpes-zoster nos estudos de fase I, II e III e estudos de longa extensão, em todo o programa de AR, 53/703 (7,5%) foram considerados graves, necessitando de hospitalização. A maioria dos casos foi leve (41,5%) ou moderado (53,8%). Dos pacientes que apresentaram Herpes-zoster, 73/703 (10,4%) tiveram o tratamento com o tofacitinibe descontinuado.

#### **5. O maior risco de perfuração gastrointestinal em comparação com os anti-TNFs;**

O demandante apresentou os seguintes pontos em relação à perfuração gastrointestinal do tofacitinibe:

- Perfurações gastrointestinais foram relatadas de forma infrequente no programa de AR do tofacitinibe;
- Nenhum dos indivíduos que apresentou perfuração gastrointestinal evoluiu para óbito. Todos os casos foram adequadamente tratados, sendo que os pacientes foram devidamente recuperados;
- Recente estudo retrospectivo demonstrou que a incidência de perfuração gastrointestinal foi maior com tocilizumabe, seguido por abatacepte, tofacitinibe, infliximabe, etanercepte e rituximabe, corroborando com a equivalência do perfil de segurança do tofacitinibe em comparação aos MMCDs biológicos, inclusive aqueles indicados no PCDT do MS para o tratamento de AR.

#### **Considerações à contribuição 5**

O estudo retrospectivo relatado pelo demandante apresenta que a incidência de perfuração gastrointestinal por 1.000 pacientes-ano foi de 0,86 (tofacitinibe), 1,55 (tocilizumabe), 1,07 (abatacepte), 0,73 (rituximabe) e 0,83 (anti-TNF). Entretanto, a maioria das perfurações ocorreu no trato gastrointestinal inferior: a incidência de perfuração do trato gastrointestinal inferior por 1.000 pacientes-ano foi de 0,86 (tofacitinibe), 1,26 (tocilizumabe), 0,76 (abatacepte), 0,48 (rituximabe) e 0,46 (anti-TNF). O risco de perfuração do trato gastrointestinal inferior foi significativamente elevado com o tratamento com tocilizumabe e numericamente elevado com o tratamento com tofacitinibe versus tratamento com anti-TNF. Após ajuste a incidência foi de 2,51 (IC 95%: 1,31-4,80) para tocilizumabe e 1,94 (IC 95%: 0,49-7,65) para tofacitinibe. A incidência de perfuração do trato gastrointestinal superior foi semelhante entre todos os medicamentos. O risco de perfuração inferior do trato gastrointestinal associado ao tratamento com



tocilizumabe, e possivelmente ao tratamento com tofacitinibe, é elevado em comparação com o associado aos anti-TNF. É importante ressaltar que o intervalo de confiança para o tofacitinibe foi amplo, o que não permite uma conclusão robusta acerca de seu risco.

#### **6. A necessidade do uso concomitante de estatinas.**

Segundo o demandante, não se justifica a inclusão de estatinas para o tratamento do aumento dos níveis de colesterol total e frações e triglicérides observados com tofacitinibe. Esse entendimento se deu ao fato de esse evento adverso não ser específico do tofacitinibe, mas sim comum a classe dos medicamentos modificadores do curso da doença utilizados no tratamento da AR. Além disso, segundo a literatura, mesmo com elevações de lipídios, o tofacitinibe não provoca aumento do risco cardiovascular.

Foram concluídos os seguintes pontos:

- No programa de estudos clínicos de tofacitinibe, nos pacientes com AR ativa, o tratamento com tofacitinibe foi associado com aumentos de CT, LDL e HDL. A magnitude desses efeitos foi modesta e não progrediu ao longo do tempo;
- Há evidências crescentes que os tratamentos empregados para controlar a AR, possam interferir no perfil lipídico dos pacientes. O tratamento com MMCD sintéticos e biológicos, como aqueles da classe dos anti-TNFs e, principalmente, com o antagonista do receptor IL-6 (tocilizumabe), determinam um controle da inflamação, porém seguido de aumento significativo dos níveis previamente reduzidos de HDL e CT, não sendo essa uma característica única do tofacitinibe;
- A razão CT/HDL tem sido proposta como um índice de risco cardiovascular, podendo ser um preditor de maior acurácia do risco cardiovascular do que os níveis individuais de lipídios em pacientes com AR. Durante o tratamento com tocilizumabe, o aumento dos níveis séricos de lipídios não foi relacionado a eventos cardiovasculares. No programa de tofacitinibe, as razões LDL/HDL ou CT/HDL não mudaram ao longo do tratamento e se mantiveram estáveis ao longo do tempo, o que suporta o efeito neutro da mudança nos lipídios induzida por tofacitinibe, no risco cardiovascular;
- Por meio desses achados e considerando a robustez desses dados, diferentemente do que foi sugerido pela CONITEC, não se justifica a inclusão, no modelo econômico, dos custos de tratamento com estatina para pacientes tratados com tofacitinibe.

#### **Considerações às contribuições 6**

As contribuições do demandante foram recebidas e estão em conformidade com a literatura. Contudo, é importante fazer as seguintes ponderações:





Segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com AR (2012), apesar do aumento dos níveis de colesterol total e frações observado com os anti-TNF $\alpha$  e com o tocilizumabe, isso não acarretou em maiores interferências no índice aterosclerótico (CT/HDL) e não houve aumento dos eventos cardiovasculares até o momento.

Hassan et al (2016)<sup>3</sup> demonstraram em uma coorte retrospectiva de indivíduos com doenças reumáticas (artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante) que, embora houvesse alterações negativas no perfil lipídico sob tratamento com anti-TNF, elas eram relativamente pequenas e não eram estatisticamente significativas, e seu significado clínico não é claro. Segundo Naerr et al (2016)<sup>4</sup>, estudos recentes sobre metotrexato enfatizam seu efeito anti-aterogênico. O golimumabe combinado com metotrexato revelou uma tendência para um potencial anti-aterogênico. As alterações conhecidas do espectro lipídico pró-aterogênico causadas pelo tofacitinibe podem ser efetivamente tratadas com atorvastatina. O tocilizumabe sinaliza um impacto favorável na extensão das modificações lipídicas quando combinado com metotrexato. O abatacepte indicou uma tendência para um perfil lipídico anti-aterogênico demonstrado por efeitos favoráveis no HDL-C e na relação CT / HDL-C. O rituximabe tem efeitos benéficos sobre o HDL-C e ApoA1, bem como sobre a razão ApoB / ApoA1<sup>5</sup>.

Foram analisadas as bulas dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos disponíveis no SUS para verificação das reações adversas relacionadas a dislipidemia. Os resultados foram os seguintes: adalimumabe: hipercolesterolemia (muito comum); etanercepte: não relatado; infliximabe: não relatado; golimumabe: não relatado; rituximabe: hipercolesterolemia (comum); tocilizumabe: hipercolesterolemia (comum) e hipertrigliceridemia (incomum); certolizumabe: hipercolesterolemia (incomum); abatacepte: não relatado.

Portanto, o aumento dos níveis de colesterol e triglicérides não parece ser uma característica uniforme para todos os MMCDs biológicos, sendo mais observado com adalimumabe, rituximabe e tocilizumabe. Além disso, é importante investigar o significado clínico dessas informações, afim de se contribuir para uma maior segurança aos indivíduos com AR em tratamento com esses medicamentos, inclusive para o tofacitinibe. Por fim, o aumento observado dos níveis de colesterol total e frações, bem como de triglicérides, ainda não apresentaram uma correlação com o aumento do risco cardiovascular para os pacientes, segundo descrito e apresentado pelo demandante com base nos ensaios clínicos randomizados com tofacitinibe.

---

<sup>3</sup> Hassan S, Milman U, Feld J, Eder L, Lavi I, Cohen S, Zisman D. Effects of anti-TNF- $\alpha$  treatment on lipid profile in rheumatic diseases: an analytical cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 10;18(1):261.

<sup>4</sup> Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol*. 2016 Jun;81:22-30. doi: 10.1016/j.vph.2016.01.006

<sup>5</sup> Níveis elevados de Apo B, diminuição dos níveis de Apo A-I e aumento do índice apo B/apo A-I têm sido consistentemente associados ao risco de DAC. Doi: 10.1016/S1674-8301(11)60036-5.



### 9.3 Análise Econômica

Foi apresentada pelo demandante uma nova análise de custo-minimização e impacto orçamentário considerando um novo preço unitário para o tofacitinibe. O novo preço unitário sugerido para tofacitinibe 5 mg na apresentação de 60 comprimidos (equivalente a um mês de tratamento) considerou o valor proposto pelo fabricante de R\$ 1.300,00 (Hum mil e trezentos reais) com todos os impostos (18% ICMS + 12% PIS/COFINS) ou de R\$ 910,00 (Novecentos e dez reais) sem a inclusão desses impostos.

A análise avaliou os custos e o impacto orçamentário da incorporação na perspectiva do SUS. Os comparadores considerados na análise foram: adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe, etanercepte, abatacepte, tocilizumabe e rituximabe (conforme o PCDT para AR).

#### 9.3.1 Análise de custo minimização

Os preços unitários dos medicamentos biológicos utilizados na análise foram atualizados, bem como a participação de mercado de cada um deles, para mostrar a atual realidade dos preços, sendo que todos os outros parâmetros foram mantidos em relação ao modelo apresentado anteriormente (custos de acompanhamento, posologia e doses de manutenção do tratamento).

O modelo de custo-minimização considerou dois cenários, conforme apresentados abaixo:

- **Cenário base:** foram considerados apenas os custos diretos com medicamentos (tofacitinibe ou biológicos);
- **Cenário alternativo:** além dos custos do cenário base, também foram considerados os custos de administração, acompanhamento e custos não médicos diretos (armazenamento e desperdício relacionados à manutenção da cadeia fria) para todos os comparadores. Além disso, somente para o tofacitinibe, também foram considerados os custos do acompanhamento e do manejo da Herpes-zoster.

A figura 17 mostra os valores apresentados pelo demandante para a manutenção do tratamento.



		Custo/frasco ao MS	Frasco/ano (manutenção)	Custo anual por paciente (manutenção)	Custo mensal por paciente (manutenção)	Fonte (94)
Etanercepte	SC	R\$ 330,85	52	R\$ 17.204,20	R\$ 1.433,68	DOU/2016
Adalimumabe	SC	R\$ 659,68	26	R\$ 17.151,68	R\$ 1.429,31	DOU/2016
Infliximabe	IV	R\$ 920,36	18	R\$ 16.566,48	R\$ 1.380,54	DOU/2015
Abatacepte	IV	R\$ 458,38	36	R\$ 16.501,68	R\$ 1.375,14	DOU/2016
Tocilizumabe	SC	R\$ 195,34	84	R\$ 16.408,56	R\$ 1.367,38	DOU/2016
Golimumabe	SC	R\$ 1.276,98	12	R\$ 15.323,76	R\$ 1.276,98	DOU/2016
Certolizumabe	SC	R\$ 459,10	24	R\$ 11.018,40	R\$ 918,20	DOU/2016
Rituximabe	IV	R\$ 1.920,00	8	R\$ 15.360,00	R\$ 1.280,00	DOU/2016

SC: Subcutânea; IV: intravenosa; DOU: Diário Oficial da União; MS: Ministério da Saúde.

Figura 17. Tabela apresentada pelo demandante com custos dos medicamentos na fase de manutenção.

O demandante atualizou a análise de mercado e verificou a participação de cada um dos medicamentos biológicos no tratamento da AR em 2016 (Figura 18)

Princípio ativo	Produto	Pacientes Ativos no SUS - agosto/16
Etanercepte	ENBREL® (SC)	29,8%
Adalimumabe	HUMIRA® (SC)	34,8%
Infliximabe	REMICADE® (IV)	6,9%
Abatacepte	ORENCIA® (SC)	5,3%
Tocilizumabe	ACTEMRA® (SC)	6,1%
Golimumabe	SIMPONI® (SC)	10,6%
Certolizumabe pegol	CIMZIA® (SC)	4,0%
Rituximabe	MABTHERA®	2,6%

Fonte: Data SUS - agosto 2016 (93)

Figura 18. Tabela apresentada pelo demandante com a distribuição atual do mercado de biológicos.

Foi acrescido o custo do tratamento de herpes-zoster para tofacitinibe no cenário alternativo, mas não de estatina como discutido previamente. Os custos considerados foram o do medicamento aciclovir, na dose de 800mg, considerando a administração diária de quatro (04) comprimidos de 200mg, cinco vezes ao dia, durante 10 dias. Ou seja, neste período, o tratamento corresponde ao uso total de 200 comprimidos por paciente. A figura abaixo apresenta os custos do manejo medicamentoso desse evento adverso.

Tratamento medicamentoso	Quantidade total de comprimido para um tratamento	Preço unitário	Custo total por um tratamento	Fonte*	Código
Aciclovir 200 mg	200	R\$0,13	R\$ 26,00	BPS 08/2016	BR0268370

\*Referente a ata de registro de preço do estado de São Paulo. (83)

Figura 19. Custo do manejo de herpes-zoster leve a moderada.



O demandante manteve como custos dos medicamentos biológicos o custo do manejo da cadeia fria (1,5% do valor do medicamento) e o custo do desperdício (2,96% do custo do medicamento). Tofacitinibe, por ser um comprimido de uso oral dispensa a cadeia fria e evita desperdícios relacionados à administração.

## Resultados da avaliação de custos

### Cenário base – custo minimização

O cenário base considera apenas o custo medicamentoso para tratamento (2º e 3º linhas) de AR, comparando Tofacitinibe com os MMCD biológicos (Figura 20).

Medicamentos		% de Mercado atual	Custo unitário ao MS	Custo tratamento Anual por paciente (manutenção)	Custo anual Incremental vs tofacitinibe por paciente	Custo anual Ponderado por paciente (Manutenção)
Tofacitinibe <sup>1</sup>	VO	NA	R\$ 910,00	R\$ 10.920,00		
Etanercepte	SC	29,8%	R\$ 330,85	R\$ 17.204,20	R\$ 6.284,20	R\$ 5.126,85
Adalimumabe	SC	34,8%	R\$ 659,68	R\$ 17.151,68	R\$ 6.231,68	R\$ 5.968,78
Infliximabe	IV	6,9%	R\$ 920,36	R\$ 16.566,48	R\$ 5.646,48	R\$ 1.143,09
Abatacepte	IV	5,3%	R\$ 458,38	R\$ 16.501,68	R\$ 5.581,68	R\$ 874,59
Tocilizumabe	SC	6,1%	R\$ 195,34	R\$ 16.408,56	R\$ 5.488,56	R\$ 1.000,92
Golimumabe	SC	10,6%	R\$ 1.276,98	R\$ 15.323,76	R\$ 4.403,76	R\$ 1.624,32
Certolizumabe	SC	4,0%	R\$ 459,10	R\$ 11.018,40	R\$ 98,40	R\$ 440,74
Rituximabe	IV	2,6%	R\$ 1.920,00	R\$ 15.360,00	R\$ 4.440,00	R\$ 399,36
<b>Custo médio ponderado com Biológico/Ano</b>						<b>R\$ 16.578,65</b>
<b>Custo incremental médio ponderado com MMCD biológico/ano, por paciente, em relação ao tofacitinibe</b>						<b>R\$ 5.658,65</b>

<sup>1</sup> Custo de Tofacitinibe sem impostos (ICMS e PIS/COFINS)

<sup>2</sup> Custo dos comparadores com doses variáveis são apresentados apenas na dose de manutenção sem considerar eventuais doses de ataque.

Figura 20. Tabela apresentada pelo demandante com custos do tratamento medicamentoso com MMCD biológicos na manutenção.

O cenário base demonstra que a terapia com Xeljanz® (tofacitinibe) possui um menor custo de tratamento na dose de manutenção, quando comparado ao custo médio ponderado dos MMCDs biológicos. Importante ressaltar que os cálculos do tofacitinibe (Xeljanz®) foram realizados sem os devidos impostos (ICMS e PIS/COFINS), permitindo a mesma base de comparação com os MMCD biológicos. Assim, avaliando-se apenas a dose de manutenção e o Market Share dos medicamentos incorporados no SUS, o tofacitinibe pode representar uma economia incremental média anual de R\$ 5.658,65 por paciente.

Salienta-se que esta economia refere-se ao medicamento desonerado de impostos (ICMS e PIS/COFINS) e que tal premissa foi utilizada para fins de comparação com os MMCDs ofertados pelo Ministério da Saúde.



## Cenário alternativo – custo minimização

Para o cenário alternativo, além dos custos dos medicamentos, foram considerados também os custos adicionais relativos ao uso de medicamentos concomitantes, custos da administração dos medicamentos infusionais, do acompanhamento dos pacientes e da manutenção da cadeia fria. Além disso, para o tofacitinibe, foram incluídos os custos do manejo do Herpes-zoster e o custo da associação com metotrexato (R\$ 163,55/ano), mesmo havendo evidências robustas para o uso em monoterapia. De posse desses dados, foi avaliado o custo incremental de cada MMCD biológico ofertado pelo SUS em relação ao tofacitinibe, na dose de manutenção, conforme apresentado na figura abaixo.

Medicamentos	% de Mercado atual		Custo unitário ao MS	Custo tratamento Anual por paciente (manutenção)*	Custo anual Incremental vs tofacitinibe por paciente	Custo anual Ponderado por paciente (Manutenção)
	VO	NA				
<b>Tofacitinibe<sup>1</sup></b>	VO	NA	R\$ 910,00	<b>R\$ 11.135,47</b>		
<b>Etanercepte</b>	SC	29,8%	R\$ 330,85	R\$ 18.185,96	R\$ 7.050,49	R\$ 5.419,42
<b>Adalimumabe</b>	SC	34,8%	R\$ 659,68	R\$ 18.131,10	R\$ 6.995,63	R\$ 6.309,62
<b>Infliximabe</b>	IV	6,9%	R\$ 920,36	R\$ 17.705,35	R\$ 6.569,88	R\$ 1.221,67
<b>Abatacepte</b>	IV	5,3%	R\$ 458,38	R\$ 17.823,21	R\$ 6.687,74	R\$ 944,63
<b>Tocilizumabe</b>	SC	6,1%	R\$ 195,34	R\$ 17.431,57	R\$ 6.296,11	R\$ 1.063,33
<b>Golimumabe</b>	SC	10,6%	R\$ 1.276,98	R\$ 16.221,65	R\$ 5.086,19	R\$ 1.719,50
<b>Certolizumabe</b>	SC	4,0%	R\$ 459,10	R\$ 11.724,27	R\$ 588,81	R\$ 468,97
<b>Rituximabe</b>	IV	2,6%	R\$ 1.920,00	R\$ 16.506,91	R\$ 5.371,44	R\$ 429,18
<b>Custo médio ponderado com Biológico/Ano</b>						<b>R\$ 17.576,31</b>
<b>Custo incremental médio ponderado com MMCD biológico/ano, por paciente, em relação ao tofacitinibe</b>						<b>R\$ 6.440,84</b>

<sup>1</sup> Custo de Tofacitinibe sem impostos (ICMS e PIS/COFINS)

<sup>2</sup> Custo dos comparadores com doses variáveis são apresentados apenas na dose de manutenção sem considerar eventuais doses de ataque.

\* Esse valor inclui o tratamento da Herpes-Zoster leve a moderada, considerando a prevalência de 3,9% apenas para tofacitinibe.

Figura 21. Tabela apresentada pelo demandante com custos do tratamento medicamentoso com MMCD biológicos na manutenção.

Em síntese, avaliando-se os custos com os respectivos medicamentos e os custos adicionais para o SUS, como gastos com administração dos medicamentos, com o acompanhamento dos pacientes, os custos do desperdício dos medicamentos biológicos e os custos do manejo dos pacientes que poderão ter Herpes-zoster em caso de tratamento com tofacitinibe e, considerando o *Market Share* dos medicamentos incorporados no SUS, o tofacitinibe pode representar uma economia incremental média anual de R\$ 6.440,84 por paciente.



### 9.3.2 Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi dividida entre os cenários base (custo medicamentoso) e cenário alternativo (custo de tratamento), e a população elegível baseou-se em dados do mundo real (DATASUS).

A figura 22 mostra a população elegível para tratamento com biológicos e tofacitinibe, segundo dados do SUS, atualizados para 2016.

	2015	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Crescimento de mercado</b>	-	8%	7%	6%	5%	4%
<b>População ativa AR SUS*</b>	<b>50.315</b>	<b>54.340</b>	<b>58.144</b>	<b>61.633</b>	<b>64.714</b>	<b>67.303</b>

AR: artrite reumatoide; SUS: Sistema Único de Saúde.

\* Dados disponíveis pelo DATASUS, obtidos por meio do TABNET. Agosto de 2016

Figura 22. Tabela apresentada pelo demandante da população elegível para tratamento de AR no SUS.

O demandante estimou o *market share* levando em consideração o histórico da taxa de incorporação do golimumabe no Sistema Único de Saúde nos 3 primeiros anos como referência para a taxa de incorporação de Tofacitinibe. A Figura 23 mostra a projeção de incorporação.

	Tofacitinibe	MMCD Biológicos
	%	%
<b>Ano 1</b>	2%	98%
<b>Ano 2</b>	6%	94%
<b>Ano 3</b>	8%	92%
<b>Ano 4</b>	10%	90%
<b>Ano 5</b>	16%	84%

Figura 23. Tabela apresentada pelo demandante do *market share* estimado para os próximos 5 anos considerando a inclusão de Tofacitinibe.

#### Cenário base – somente medicamentos

Considerando os pacientes elegíveis, o custo anual apenas dos medicamentos para o tratamento da AR e a taxa de incorporação de tofacitinibe, o demandante calculou o impacto orçamentário para o Sistema Único de Saúde.

Essa análise foi dividida em duas avaliações alternando-se o cenário de impostos da seguinte forma:

Com isenção de PIS/COFINS e ICMS: com o preço proposto para inclusão da tecnologia, sem PIS/COFINS (12%) e ICMS (18%) – R\$910,00 (Novecentos e dez reais), mantendo esse cenário ao longo dos 5 anos.



Com isenção de PIS/COFINS e ICMS após ano 1: com o preço proposto para inclusão da tecnologia, R\$1.300,00 (Hum mil e trezentos reais), e obtendo desoneração a partir do segundo ano da incorporação da tecnologia, permitindo um preço unitário ao governo de R\$ 910,00 (Novecentos e dez reais), isento do ICMS e PIS/COFINS, mantendo-se esse preço ao longo dos 5 anos.

Considerando essas premissas, a figura 24 mostra o impacto orçamentário com a incorporação do tofacitinibe no horizonte de cinco anos, considerando a isenção total de impostos (ICMS e PIS/COFINS). É possível observar uma economia anual no orçamento do Ministério da Saúde que varia de aproximadamente R\$ 6 milhões (ano 1) a aproximadamente R\$ 58 milhões (ano 5).

	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
<b>Custo total AR com tofacitinibe</b>	R\$ 890.288.450,51	R\$ 938.192.227,42	R\$ 979.927.119,04	R\$ 1.008.514.721,91	R\$ 1.038.857.985,18
<b>Custo total AR sem tofacitinibe</b>	R\$ 896.347.500,85	R\$ 957.549.222,81	R\$ 1.014.026.955,51	R\$ 1.057.650.603,55	R\$ 1.096.745.749,75
<b>Impacto Orçamentário Bruto</b>	<b>-R\$ 6.059.050,34</b>	<b>-R\$ 19.356.995,40</b>	<b>-R\$ 34.099.836,47</b>	<b>-R\$ 49.135.881,64</b>	<b>-R\$ 57.887.764,57</b>

AR = artrite reumatoide

Figura 24. Tabela apresentada pelo demandante da análise de impacto orçamentário do cenário base (somente medicação) com isenção de PIS/COFINS e ICMS.

A economia acumulada no período de cinco anos com a incorporação do tofacitinibe é de aproximadamente R\$ 166,5 milhões, conforme mostrado na figura 25, no cenário em que o medicamento é totalmente desonerado de impostos (ICMS e PIS/COFINS).

	Impacto	Diferença %
<b>Ano 1</b>	<b>-R\$ 6.059.050,34</b>	<b>-0,73%</b>
<b>Ano 2</b>	<b>-R\$ 19.356.995,40</b>	<b>-2,17%</b>
<b>Ano 3</b>	<b>-R\$ 34.099.836,47</b>	<b>-3,62%</b>
<b>Ano 4</b>	<b>-R\$ 49.135.881,64</b>	<b>-5,00%</b>
<b>Ano 5</b>	<b>-R\$ 57.887.764,57</b>	<b>-5,69%</b>
<b>Em 5 anos</b>	<b>-R\$ 166.539.528,41</b>	<b>-17,2%</b>

Figura 25. Impacto orçamentário (cenário base com isenção de PIS/COFINS e ICMS): custos evitados ao longo de 5 anos.

Considerando o cenário em que o medicamento terá a sua desoneração de impostos (ICMS e PIS/COFINS) somente no segundo ano após a incorporação, também será observada uma importante economia para o Ministério da Saúde, variando de aproximadamente R\$ 1 milhão (ano 1) a R\$ 58 milhões (Ano 5) (Figura 26)



	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
<b>Custo total AR com tofacitinibe</b>	R\$ 895.374.693,23	R\$ 938.192.227,42	R\$ 979.927.119,04	R\$ 1.008.514.721,91	R\$ 1.038.857.985,18
<b>Custo total AR sem tofacitinibe</b>	R\$ 896.347.500,85	R\$ 957.549.222,81	R\$ 1.014.026.955,51	R\$ 1.057.650.603,55	R\$ 1.096.745.749,75
<b>Impacto Orçamentário Bruto</b>	<b>-R\$ 972.807,62</b>	<b>-R\$ 19.356.995,40</b>	<b>-R\$ 34.099.836,47</b>	<b>-R\$ 49.135.881,64</b>	<b>-R\$ 57.887.764,57</b>

AR = artrite reumatoide

Figura 26. Impacto orçamentário do tofacitinibe no cenário base (somente medicamento), sob perspectiva do SUS com PIS/COFINS e ICMS e desoneração a partir do segundo ano de incorporação.

A economia acumulada no período de cinco anos com a incorporação do tofacitinibe é de aproximadamente R\$ 161,5 milhões, conforme mostrado na figura 10, no cenário em que o medicamento tem a desoneração dos impostos (ICMS e PIS/COFINS) a partir do segundo ano da incorporação (Figura 27).

	Impacto	Diferença %
<b>Ano 1</b>	<b>-R\$ 972.807,62</b>	<b>-0,19%</b>
<b>Ano 2</b>	<b>-R\$ 19.356.995,40</b>	<b>-2,17%</b>
<b>Ano 3</b>	<b>-R\$ 34.099.836,47</b>	<b>-3,62%</b>
<b>Ano 4</b>	<b>-R\$ 49.135.881,64</b>	<b>-5,00%</b>
<b>Ano 5</b>	<b>-R\$ 57.887.764,57</b>	<b>-5,69%</b>
<b>Em 5 anos</b>	<b>-R\$ 161.453.285,69</b>	<b>-16,7%</b>

Figura 27. Impacto orçamentário (cenário base com PIS/COFINS e ICMS, considerando desoneração a partir do segundo ano): custos evitados ao longo de 5 anos.

### Cenário alternativo – custo do tratamento

Considerando os pacientes elegíveis, o custo anual de tratamento do paciente com AR em manutenção (que considera, além dos custos dos medicamentos, outros custos, como o manejo dos efeitos adversos, os investimentos para administração dos MMCD biológicos e a manutenção da cadeia de frios), e o volume de incorporação de tofacitinibe, pode-se calcular o impacto orçamentário para o SUS.

A figura 28 mostra o impacto orçamentário com a incorporação do tofacitinibe no horizonte de cinco anos, considerando a isenção total de impostos (ICMS e PIS/COFINS). É possível observar uma economia anual no orçamento do Ministério da Saúde que varia de aproximadamente R\$ 7 milhões (ano 1) a R\$ 66 milhões (ano 5).





	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
<b>Custo total AR com tofacitinibe</b>	R\$ 943.391.033,61	R\$ 993.052.828,90	R\$ 1.036.124.993,66	R\$ 1.065.177.155,32	R\$ 1.096.591.828,10
<b>Custo total AR sem tofacitinibe</b>	R\$950.294.861,86	R\$1.015.111.901,53	R\$1.074.993.511,57	R\$1.121.267.244,71	R\$1.162.714.328,87
<b>Impacto Orçamentário Bruto</b>	<b>-R\$ 6.903.828,25</b>	<b>-R\$ 22.059.072,63</b>	<b>-R\$ 38.868.517,91</b>	<b>-R\$ 56.090.089,39</b>	<b>-R\$ 66.122.500,77</b>

AR = artrite reumatoide

Figura 28. Análise de impacto orçamentário do tofacitinibe no cenário alternativo (Custo total do tratamento), na perspectiva do SUS com isenção de PIS/COFINS e ICMS.

A economia acumulada no período de cinco anos com a incorporação do tofacitinibe é de aproximadamente R\$ 190 milhões, conforme mostrado na Figura 29, no cenário em que o medicamento é totalmente desonerado de impostos (ICMS e PIS/COFINS).

	<b>Impacto</b>	<b>Diferença %</b>
<b>Ano 1</b>	-R\$ 6.903.828,25	-0,73%
<b>Ano 2</b>	-R\$ 22.059.072,63	-2,17%
<b>Ano 3</b>	-R\$ 38.868.517,91	-3,62%
<b>Ano 4</b>	-R\$ 56.090.089,39	-5,00%
<b>Ano 5</b>	-R\$ 66.122.500,77	-5,69%
<b>Em 5 anos</b>	<b>-R\$ 190.044.008,95</b>	<b>-17,2%</b>

Figura 29. Impacto orçamentário (cenário alternativo com isenção de PIS/COFINS e ICMS): custos evitados ao longo de 5 anos.

Considerando o cenário em que o medicamento terá a sua desoneração de impostos (ICMS e PIS/COFINS) somente no segundo ano após a incorporação, a economia gerada para Ministério da Saúde será observada a partir do segundo ano, variando de aproximadamente R\$ 1,8 milhões (ano 2) a R\$ 66 milhões (Ano 5), conforme mostrado na Figura 30.

	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
<b>Custo total AR com tofacitinibe</b>	R\$ 948.477.276,33	R\$ 993.052.828,90	R\$ 1.036.124.993,66	R\$ 1.065.177.155,32	R\$ 1.096.591.828,10
<b>Custo total AR sem tofacitinibe</b>	R\$ 950.294.861,86	R\$ 1.015.111.901,53	R\$ 1.074.993.511,57	R\$ 1.121.267.244,71	R\$ 1.162.714.328,87
<b>Impacto Orçamentário Bruto</b>	<b>-R\$ 1.817.585,53</b>	<b>-R\$ 22.059.072,63</b>	<b>-R\$ 38.868.517,91</b>	<b>-R\$ 56.090.089,39</b>	<b>-R\$ 66.122.500,77</b>

AR = artrite reumatoide

Figura 30. Impacto orçamentário do tofacitinibe no cenário alternativo (Custo total do tratamento), sob perspectiva do SUS com PIS/COFINS e ICMS e desoneração a partir do segundo ano de incorporação

A economia acumulada no período de cinco anos com a incorporação do tofacitinibe é de aproximadamente R\$ 185 milhões, conforme mostrado na Figura 31, no cenário em que o medicamento tem a desoneração dos impostos (ICMS e PIS/COFINS) a partir do segundo ano da incorporação.



	<b>Impacto</b>	<b>Diferença %</b>
<b>Ano 1</b>	-R\$ 1.817.585,53	-0,19%
<b>Ano 2</b>	-R\$ 22.059.072,63	-2,17%
<b>Ano 3</b>	-R\$ 38.868.517,91	-3,62%
<b>Ano 4</b>	-R\$ 56.090.089,39	-5,00%
<b>Ano 5</b>	-R\$ 66.122.500,77	-5,69%
<b>Em 5 anos</b>	<b>-184.957.766,23</b>	<b>-16,7%</b>

Figura 31. Impacto orçamentário (com PIS/COFINS e ICMS, considerando desoneração a partir do segundo ano): custos evitados ao longo de 5 anos.

## 10.DELIBERAÇÃO FINAL

O plenário discutiu sobre a dificuldade de desoneração dos impostos, o custo dos biológicos e a linha de tratamento para inclusão do tofacitinibe, apresentando como condições que a atualização do PCDT defina a linha em que o medicamento será incluído e que seu custo não exceda o custo dos outros biológicos.

Aos 30 (trinta) dias do mês de novembro de 2016, os membros da CONITEC recomendaram a incorporação do tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 223/2016.

## 11.DECISÃO

### PORTARIA Nº 8, DE 1º DE FEVEREIRO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica incorporado o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

## 12. REFERÊNCIAS

Australian Government. The Pharmaceutical Benefits Scheme. PBAC meetings. Tofacitinib Xeljanz Public Summary Document (PSD) 03 2015. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/tofacitinib-psd-march-2015.pdf>>. Acesso em: 15 ago 2016.

Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:332.

Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, Smolen JS. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun; 71(6):836-44. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200343.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 200, de 25 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Disponível em: <<portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf>> Acesso em: 22 set 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2.

Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409-23.

Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Soma K, Bradley J, Mebus C; ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate



response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Commom Drug Review. CDEC Final Recommendation. Tofacitinib. maio 2014. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0380\\_Xeljanz\\_Apr-21-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0380_Xeljanz_Apr-21-15.pdf)>. Acesso em: 15 ago 2016.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Issues in Emerging Health Technologies: Rituximab for Rheumatoid Arthritis. CADTH, 2006.

ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687193?term=NCT00687193&rank=1>. Accessed 20 set 2016

Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb; 26(1):24-31.

Corbacho MI, Dapuetto JJ. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol*. 2010 Feb; 50:1. doi:10.1590/S0482-50042010000100004.

Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016a; 75: 1843-1847.

Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):831-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847.

da Mota LMH, Laurindo IMM, Santos Neto LL. Princípios Gerais Do Tratamento Da Artrite Reumatoide Inicial. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 360-2.

da Mota LM, Cruz BA, de Albuquerque CP, Gonçalves DP, Laurindo IM, Pereira IA, de Carvalho JF, Pinheiro Gda R, Bertolo MB, Pinto MR, Louzada-Junior P, Xavier RM, Giorgi RD, Lima RA. Update on the 2012 Brazilian Society of Rheumatology Guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis: position on the use of tofacitinib. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Nov-Dec;55(6):512-21. doi: 10.1016/j.rbr.2015.08.004.

de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008 Sep-Oct;11(5):869-77. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00332.x.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report. Xeljanz. 25 July 2013. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002542/WC500154697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002542/WC500154697.pdf)>. Acesso em: 20 set 2016.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Refusal of the marketing authorisation for Xeljanz (tofacitinib). 26 July 2013. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf)>. Acesso em: 20 set 2016.



Faleiro LR, Araújo LHR, Varavallo MAA. Terapia anti-TNF- $\alpha$  na Artrite Reumatoide. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde 2011; 32 (1): 77-94. doi: 10.5433/1679-0367.2011v32n1p77.

Fernández-Cruz E, Alecsandru D, Rodríguez-Sainz, C. Introducción a los fármacos biológicos. ActasDermosifiliogr 2008; 99 (4) 2-6.

Fernandes V, de Assis TM, Queiroz CC, de Figueiredo PPR, de Oliveira RU, da Silva NA. Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira. Rev Bras Reumatol 2011; 51(3) 220-30. doi: 10.1590/S0482-50042011000300003.

Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zvillich SH, Kanik KS; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012 Aug 9; 367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.

Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, Gruben D, Krishnaswami S, Wallenstein G, Wilkinson BE, Zvillich SH. Phase II dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) oradalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum. 2012 Mar; 64(3):617-29. doi: 10.1002/art.33383.

Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM, Greenberg JD. Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Jun; 63(6):856-64. doi:10.1002/acr.20452.

Goeldner I, Skarelara TL, Reason ITM, Nisihara RM, Silva MB, Utiyama SRR. Association of anticyclitic trullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. Clin Rheumatol. 2011; 30: 975. doi:10.1007/s10067-011-1711-8.

Gravallese EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000 Oct; 43(10):2143-51.

Harnett J, Curtis JR, Gerber R, Gruben D, Koenig A. Inicial experience with tofacitinib in clinical practice: treatment patterns and costs of tofacitinib administered as monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs in 2 UH health care claims databases. Clinical Therapeutics, 2016 (article in press).

Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, Greenberg JD. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. Ann Rheum Dis 2013; 74 ( 2) 430–436. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203936.



He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14(1):298.

Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2014 Jul 1;36(7):1074-86. doi:10.1016/j.clinthera.2014.06.018.

Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1415-24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9.

Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 19;452(2):254-62. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.085.

Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, Isaacs JD, Gruben D, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Koncz T, Riese R, Bradley J. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):253-61. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.

Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419.

Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA, Zwillich SH. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567.

Laboratórios Pfizer Ltda. Xeljanz. Bula do Profissional. Abril 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15998882016&pIdAnexo=3354670](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15998882016&pIdAnexo=3354670)>. Acesso em: 22 set 2016.

Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903-11.

Lee YH, Bae SC, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2015 Dec;35(12):1965-74. doi: 10.1007/s00296-015-3291-4.

Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF; ORALStart Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *NEngl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.



Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha Mfl, Radominski S, Oliveira SM et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol* 1993;33:169-73.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Rheumatoid Arthritis: The Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. NICE 2009.

ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE (OMS). Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso: 15 ago. 2016.

Schur P, Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. UpToDate. Oct, 2012. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis>> Acesso em: 15 de agosto de 2016.

Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, FerrazMB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):594-7.

Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jul 3;9(7):e99682. doi: 10.1371/journal.pone.0099682.

Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jan;91(1):30-43. doi: 10.1038/clpt.2011.278.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480.

Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183. doi:10.1002/14651858.CD012183.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.

Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S71-4.



Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyoizumi S, Zwillich SH; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1150-8. doi:10.1002/acr.20494.

Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H et al (2011) Tofacitinib (CP690,550), an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week phase 2b study [abstract]. *Arthritis Rheum* 63 Suppl 10:2192.

Torres TM, Ciconelli R. Medidas de avaliação em artrite reumatóide. *Sinopse de Reumatologia, São Paulo*, v.2, p. 49-53, 2005

Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LTH, Lindqvist E. et al. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1543-1544 doi:10.1136/ard.2007.076521.

van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559-70. doi:10.1002/art.37816.

van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.

Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May 23. doi: 10.1002/art.39761.

Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1133-8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207319.

Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, Yao L, Wang Q, Chen Y. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):165-73. doi:10.1007/s10067-013-2452-7.





### 13. APENDICE I

Tabela 5. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Lee et al. (2015)

Lee et al. (2015)	Intervenções	Tempo (semanas)	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de Viés	Inconsistên- cia	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade da evidência	OR [IC95%]	Medida do desfecho
ACR 20	tofacitinibe + MTX vs placebo	6 a 108	NR	NR	Não	Não	Sim	Sim	NR	baixa a muito baixa	6,11 [2,58;18,02]	OR
ACR 20	tofacitinibe + MTX vs MTX	6 a 108	NR	NR	Não	Não	Sim	Não	NR	moderada a baixa	2,97 [2,17;4,89]	OR
ACR 20	tofacitinibe + MTX vs ADA + MTX	6 a 108	NR	NR	Não	Não	Sim	Sim	NR	baixa a muito baixa	1,13 [0,58;2,47]	OR
ACR 20	tofacitinibe + MTX vs tofacitinibe	6 a 108	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	1,34 [0,65;3,65]	OR
Descontinuação devido a eventos adversos	tofacitinibe vs placebo	6 a 108	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,44 [0,15;1,18]	OR
Descontinuação devido a eventos adversos	tofacitinibe vs MTX	6 a 108	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,70 [0,29;1,53]	OR
Descontinuação devido a eventos adversos	tofacitinibe vs ADA + MTX	6 a 108	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,49 [0,13;1,75]	OR
Descontinuação devido a eventos adversos	tofacitinibe vs tofacitinibe + MTX	6 a 108	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,39 [0,14;1,05]	OR

ACR: American College Rheumatology; MTX: metotrexato; ADA: adalimumabe; NR: não relatado; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança



Tabela 6. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Zhang et al. (2014)

Zhang et al. (2014)	Intervenções	Tempo (semanas)	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade da evidência	RR/MD [IC95%]	Medida do desfecho
ACR20	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	12	6	1691	Sim	Sim	Não	Não	Sim	baixa	2,07 [1,80;2,38]	RR
ACR20	Tofacitinibe monoterapia vs placebo	12	3	573	Sim	Não	Não	Não	Sim	baixa	2,65 [2,06;3,39]	RR
ACR20	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	24	4	1355	Sim	Não	Não	Não	Sim	baixa	-1,75 [-1,50;-2,03]	RR
Eventos adversos sérios	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	12	7	1835	Sim	Não	Não	Sim	Sim	muito baixa	1,21 [0,71;2,05]	RR
Eventos adversos sérios	Tofacitinibe monoterapia vs placebo	12	3	552	Sim	Não	Não	Sim	Sim	muito baixa	0,26 [0,08;0,79]	RR
HAQ - redução	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	12	6	1578	Sim	Não	Não	Sim	Sim	muito baixa	-0,22 [-0,29;-0,15]	MD
HAQ - redução	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	24	6	1001	Sim	Não	Não	Sim	Sim	muito baixa	-0,09 [-0,19;0,00]	MD
HAQ - redução	Tofacitinibe monoterapia vs placebo	12	2	439	Sim	Não	Não	Sim	Sim	muito baixa	-0,30 [-0,44;-0,16]	MD
DAS 28 - redução	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	12	6	1569	Sim	Não	Não	Não	Sim	baixa	-0,96 [-1,09;-0,84]	MD
DAS 28 - redução	Tofacitinibe + terapia de base vs placebo + terapia de base	24	6	1001	Sim	Não	Não	Sim	Sim	muito baixa	-0,35 [-0,53;-0,18]	MD
DAS 28 - redução	Tofacitinibe monoterapia vs placebo	12	2	437	Sim	Sim	Não	Não	Sim	muito baixa	-2,45 [-2,71;-2,19]	MD

ACR: American College Rheumatology; DAS 28: Disease activity score; HAQ: Health Assessment Questionnaire; MTX: metotrexato; RR: risk ratio; MD: mean differences; IC: intervalo de confiança



Tabela 7. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Kawalec et al. (2013)

Kawalec et al. (2013)	Intervenções	Tempo	Estudos	Pacientes	Risco de Viés	Inconsistên- cia	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR [IC95%]	Medida do desfecho
ACR20	MTX vs Tofacitinibe + MTX	12	5	1223	NR	Sim	Não	Não	Sim	baixa a muito baixa	0,48 [0,36;0,64]	RR
ACR20	Placebo vs Tofacitinibe monoterapia	12	3	571	NR	Sim	Não	Não	Sim	baixa a muito baixa	0,35 [0,23;0,54]	RR
ACR50	ADA vs Tofacitinibe	12	2	497	NR	Não	Não	Sim	Sim	baixa a muito baixa	0,65 [0,49;0,87]	RR
Eventos Adversos Sérios	Tofacitinibe + MTX vs MTX	12	4	1114	NR	Não	Não	<b>Sim</b>	Sim	muito baixa	1,22 [0,47;3,20]	RR
Eventos Adversos Sérios	Tofacitinibe monoterapia vs placebo	12	3	577	NR	Não	Não	<b>Sim</b>	Sim	muito baixa	0,33 [0,05;2,44]	RR

ACR: American College Rheumatology; MTX: metotrexato; ADA: adalimumabe; NR: não relatado; RR: risk ratio; IC: intervalo de confiança

**Sim** (Negrito): qualidade da evidência rebaixada em dois níveis

Tabela 8. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de He et al. (2013)

He et al. (2013)	Intervenções	Tempo	Estudos	Pacientes	Risco de Viés	Inconsistên- cia	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR [IC95%]	Medida do desfecho
ACR20	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	12	5	931	Sim	Sim	Não	Não	Sim	muito baixa	2,20 [1,58;3,07]	RR
ACR20	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	24	3	854	Sim	Não	Não	Não	Sim	baixa	1,94 [1,55;2,44]	RR
ACR50	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	12	3	736	Sim	Não	Não	Não	Sim	baixa	2,91 [2,03;4,16]	RR
ACR50	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	24	2	552	Sim	Não	Não	Não	Sim	baixa	3,61 [2,08;6,26]	RR

ACR: American College Rheumatology; RR: risk ratio; IC: intervalo de confiança; MTX: metotrexato.

Tabela 9. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Berhan et al. (2013)



Berhan <i>et al.</i> (2013)	Intervenções	Tempo	Estudos	Pacientes	Risco de Viés	Inconsistên- cia	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR/SMD [IC95%]	Medida do desfecho
ACR20	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	8	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	3,55 [2,44;5,17]	OR
HAQ	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	4	NR	Sim	Não	Não	Não	NR	moderada a baixa	-0,60 [-0,80;-0,39]	SMD
Infecções oportunistas	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	4	NR	Sim	Sim	Não	<b>Sim</b>	NR	muito baixa	1,52 [0,64;3,59]	OR
Contagem de neutrófilos	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	5	NR	Sim	Não	Não	Sim	NR	baixa a muito baixa	-0,33 [-0,50;-0,17]	SMD
Descontinuidade devido a eventos adversos	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	8	NR	Sim	Não	Não	<b>Sim</b>	NR	muito baixa	1,24 [0,75;2,07]	OR
Alteração hemoglobina	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	5	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	0,22 [0,04;0,39]	SMD
Alteração creatinina	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	5	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	0,23 [0,01;0,44]	SMD
Alteração HDL-C	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	6	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	0,85 [0,19;1,50]	SMD
Alteração LDL-C	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	6	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	0,85 [0,17;1,53]	SMD
ALT - TGP	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	5	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	1,68 [0,92;3,05]	OR
AST - TGO	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	6 a 24	5	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	2,43 [1,22;4,85]	OR

ACR: American College Rheumatology; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HDL: High Density Lipoproteins; LDL: Low Density Lipoproteins; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; NR: não relatado; OR: odds ratio; SMD: standardized mean differences; IC: intervalo de confiança. MTX: metotrexato;

**Sim** (Negrito): qualidade da evidência rebaixada em dois níveis

Tabela 10. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Souto et al. 2015, incluído após atualização da busca.



Souto <i>et al.</i> (2015)	Intervenções	Tempo (semanas)	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de Viés	Inconsistên- cia	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade da evidência	OR/SMD [IC95%]	Medida do desfecho
Colesterol Total	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	≥ 12	3	894	Não	Não	Não	Sim	Não	moderada	3,14 [0,52;18,87]	OR
Colesterol LDL	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	≥ 12	3	841	Não	Não	Não	Sim	Não	moderada	7,49 [2,95;19,02]	OR
Média colesterol HDL	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	≥ 12	4	1423	Não	Sim	Não	Não	Não	moderada	13,00 [12,08;13,93]	SMD
Média colesterol LDL	Tofacitinibe vs placebo ou MTX	≥ 12	3	942	Não	Sim	Não	Não	Não	moderada	11,20 [10,08;12,32]	SMD

MTX: metotrexato; HDL: High Density Lipoproteins; LDL: Low Density Lipoproteins; OR: odds ratio; SMD: standardized mean differences; IC: intervalo de confiança.

Tabela 11. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Barkley et al. 2015, incluído após atualização da busca.



Barkley (2015)	Intervenções	Tempo (semanas)	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de Viés	Inconsistên- cia	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade da evidência	OR [IC95%]	Medida do desfecho
ACR20	tofacitinibe vs placebo	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	4,72 [2,11; 10,33]	OR
ACR20	tofacitinibe vs placebo + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	1,24 [0,19; 7,34]	OR
ACR20	tofacitinibe vs anti-TNF	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,71 [0,24; 1,96]	OR
ACR20	tofacitinibe vs TCZ	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,37 [0,08; 1,48]	OR
ACR20	tofacitinibe vs ABA + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,34 [0,05; 2,22]	OR
ACR20	tofacitinibe vs anti-TNF + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,29 [0,04; 1,77]	OR
ACR20	tofacitinibe vs tofacitinibe + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,41 [0,06; 2,68]	OR
ACR20	tofacitinibe vs TCZ + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,34 [0,06; 1,78]	OR
ACR50	tofacitinibe vs placebo	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	4,98 [1,21; 21,62]	OR
ACR50	tofacitinibe vs placebo + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	1,36 [0,12; 14,42]	OR
ACR50	tofacitinibe vs anti-TNF	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,75 [0,14; 3,95]	OR
ACR50	tofacitinibe vs TCZ	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,32 [0,04; 2,31]	OR
ACR50	tofacitinibe vs ABA + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,33 [0,03; 3,75]	OR
ACR50	tofacitinibe vs anti-TNF + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,26 [0,02; 2,89]	OR
ACR50	tofacitinibe vs tofacitinibe + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,30 [0,02; 3,63]	OR
ACR50	tofacitinibe vs TCZ + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,26 [0,03; 2,47]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs placebo	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não	Sim	NR	muito baixa	3,76 [0,82; 20,18]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs placebo + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	1,14 [0,06; 17,29]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs anti-TNF	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,26 [0,03; 2,01]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs TCZ	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,12 [0,01; 1,19]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs ABA + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,24 [0,01; 3,70]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs anti-TNF + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,21 [0,01; 3,08]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs tofacitinibe + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,12 [0,01; 2,15]	OR
ACR 70	tofacitinibe vs TCZ + MTX	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	muito baixa	0,12 [0,01; 1,61]	OR

ACR: American College Rheumatology; MTX: metotrexato; TNF: fator de necrose tumoral; TCZ: tocilizumabe; ABA: abatacepte; NR: não relatado; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Tabela 9. Qualidade da evidência conforme o GRADE para o estudo de Singh et al. 2015, incluído após atualização da busca.



Singh et al. (2016)	Intervenções	Tempo (semanas)	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade da evidência	OR [IC95%]	Medida do desfecho
ACR 50	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,28 [0,61;2,71]	OR
ACR 50	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs não anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,43 [0,66;3,16]	OR
HAQ	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	-0.12 [-0,65;0,40]	MD
HAQ	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs não anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	-0.22 [-0,76;0,33]	MD
DAS ou DAS 28 Remissão	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,99 [0,39;12,55]	OR
DAS ou DAS 28 Remissão	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs não anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,73 [0,33;11,10]	OR
Descontinuação devido a eventos adversos	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,25 [0,64;2,46]	OR
Descontinuação devido a eventos adversos	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs não anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,29 [0,63;2,69]	OR
Eventos adversos sérios	tofacitinibe + MTX/MMCDs vs anti-TNF + MTX/MMCDs	NR	NR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	Não	muito baixa	1,70 [0,85;3,60]	OR

ACR: American College Rheumatology; HAQ: Health Assessment Questionnaire; MTX: metotrexato; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; NR: não relatado; OR: odds ratio; MD: mean differences; IC: intervalo de confiança.

## 14. APENDICE II

Tabela 10. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas pelo demandante pela ferramenta AMSTAR.



AMSTAR	Lee et al. (2015)	Zhang et al. (2014)	Kaur et al. (2014)	Kawalec et al. (2013)	He et al. (2013)	Berhan et al. (2013)	Souto et al. (2015)	Barkley et al. (2015)	Singh et al. (2016)
1. Foi fornecido um projeto a priori?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim	Sim	Não se aplica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
11. O conflito de interesses foi informado?	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>7</b>