

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

CITRATO DE TOFACITINIBE

para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatório não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato)

2024 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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

CITRATO DE TOFACITINIBE

para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatório não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato)

O que é a espondilite anquilosante?

A Espondilite Anquilosante (EA) faz parte de um grupo de doenças inflamatórias conhecidas como espondiloartrites do tipo axial, classificada como radiográfica, e que afetam principalmente a coluna vertebral, as articulações e os locais onde tendões e ligamentos se unem aos ossos. É uma doença crônica e progressiva que pode causar perda de mobilidade e função física, impactando a qualidade de vida, especialmente em jovens adultos de até 45 anos, durante seu pico de produtividade.

A EA afeta principalmente o esqueleto fibrocartilaginoso, ocasionando inflamação e erosão da cartilagem, seguidas de um reparo ósseo por ossificação. O sintoma inicial mais comum é uma dor lombar inflamatória persistente, que piora à noite e não melhora com repouso, mas que pode ser amenizada com exercícios físicos. Essa dor geralmente é acompanhada de rigidez matinal. A EA também pode causar manifestações articulares periféricas, afetando membros inferiores, como joelhos, tornozelos e pés, sendo o tendão de Aquiles e a faixa de tecido da sola do pé, que liga o calcanhar aos dedos, as regiões mais afetadas. Também são possíveis manifestações fora do sistema musculoesquelético, como doenças inflamatórias intestinais, doenças de pele (psoríase) e inflamação ocular (uveíte), sendo esta última a mais frequente. Além disso, pessoas com EA têm maior risco de comorbidades, como obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares.

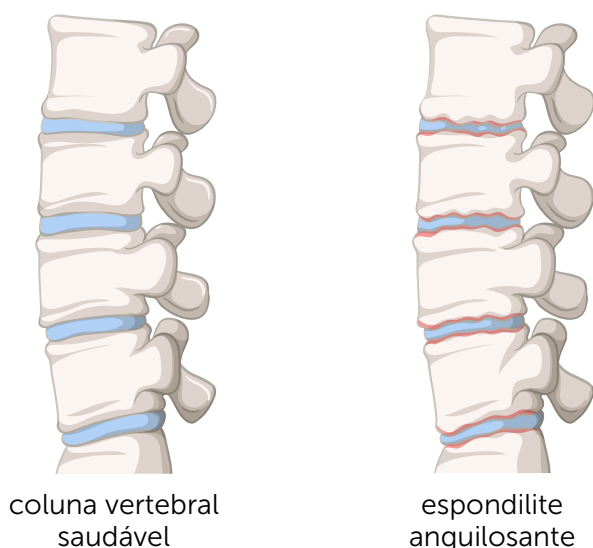
Os desfechos variam entre pacientes. Alguns têm um curso leve, com sintomas gerenciáveis, enquanto outros enfrentam danos permanentes nas articulações da bacia e da coluna, resultando em perda da capacidade funcional e em redução da qualidade de vida.

A EA geralmente se manifesta antes dos 45 anos, com uma média de início aos 26 anos e 80% dos pacientes apresentando os primeiros sintomas antes dos 30 anos. A condição afeta predominantemente o sexo masculino, com uma proporção de dois a três homens para cada mulher. Embora os homens costumem manifestar sintomas mais precocemente, eles geralmente têm menor atividade da doença, apesar de apresentarem pior mobilidade na coluna e alterações radiográficas mais graves. As mulheres, por sua vez, frequentemente, recebem o diagnóstico tardiamente, mas apresentam manifestações mais benignas, além de uma maior incidência de inflamação nas articulações, inchaço dos dedos, inflamação nos locais de encontro dos tendões e ligamentos aos ossos e doença de pele como a psoríase. Em

contraste, os homens têm maior frequência de inflamação ocular.

No Brasil, dados sobre o total de pacientes tratados no SUS revelam uma ocorrência de 2,56 casos a cada 100 mil habitantes, variando de 1,96 em 2013 a 3,42 em 2023. Cerca de 20% e 25% dos pacientes têm histórico familiar de EA. Outro aspecto importante é que entre 64% e 86,7% dos casos, no Brasil, estão relacionados à presença da proteína HLA-B27. Pacientes que são positivos para HLA-B27 tendem a ser diagnosticados cinco anos mais cedo do que aqueles que são negativos para esse antígeno.

Cerca de 90% do risco de desenvolver EA está associado a fatores hereditários e alterações no sistema imune. A causa exata ainda não é completamente conhecida, mas envolve a interação de fatores genéticos, microbioma intestinal, células do sistema imune e estresse mecânico nos locais de anexo de tendões. Os principais mediadores inflamatórios da doença são o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-17 (IL-17).



Como os pacientes com espondilite anquilosante são tratados no SUS?

A EA não possui sinais, sintomas ou biomarcadores específicos, o que dificulta o seu diagnóstico, podendo levar aproximadamente de oito a dez anos entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico. Frequentemente, no SUS, o diagnóstico ocorre na atenção secundária, realizado por um médico reumatologista, a partir de padrões clínicos e achados de exames de imagem e laboratoriais, que são identificados em cerca de 50% dos pacientes com a doença. Sem um padrão ouro para o diagnóstico, critérios de classificação, como o de Nova Iorque modificado, o do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias (*European Spondyloarthropathy Study Group – ESSG*) e o ASAS (*Assesment in SpondyloArthritisInternational Society*) 2019, têm sido essenciais para identificar a doença e permitir o início precoce do tratamento.

Em relação ao tratamento, seu objetivo é controlar os sintomas, diminuir a rigidez, manter a flexibilidade da coluna, reduzir as limitações funcionais e a progressão de danos estruturais, assim como preservar a capacidade de trabalho, evitar complicações associadas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Por ser uma doença crônica, o seu tratamento não tem duração definida, devendo continuar enquanto houver benefícios clínicos.

Para tanto, a conduta indicada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosa, publicado em 2018, consiste em uma combinação de abordagens medicamentosa e não medicamentosa. São consideradas intervenções não medicamentosas para EA a realização de exercícios físicos de forma regular e contínua, hidroterapia e fisioterapia. O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não-esteroidais - AINEs (ibuprofeno e naproxeno) e glicocorticoides (metilprednisolona), além dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato) e biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe).

Por ser uma doença crônica, o seu tratamento não tem duração definida, devendo continuar enquanto houver benefícios clínicos. O PCDT vigente recomenda como tratamento sistêmico de primeira linha o uso de AINEs, juntamente com os MMCD sintéticos para aqueles casos com prevalência de manifestações periféricas. Embora 70% a 80% dos pacientes sintam alívio com AINEs, apenas um terço alcança remissão parcial com o uso isolado. Quando há falhas nesse tratamento, a próxima opção é o uso de MMCD biológicos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Todavia, há uma necessidade de incorporação de outras tecnologias com diferentes mecanismos de ação para pacientes que falharam na terapia de primeira linha, ampliando as opções terapêuticas disponíveis.

Medicamento analisado: citrato de tofacitinibe

A Pfizer Brasil Ltda. solicitou a incorporação, ao SUS, do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com antiinflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

O citrato de tofacitinibe é um medicamento que atua inibindo, principalmente, as enzimas chamadas de Janus Kinase (JAK) e, em menor extensão, a tirosina quinase 2 (TyK2). Ao bloqueá-las, ele impede que várias citocinas, como interleucinas e interferons, se comuniquem, ajudando a controlar a resposta imunológica e inflamatória de doenças inflamatórias. Este medicamento foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com as seguintes indicações:

1. artrite reumatoide;
2. artrite psoriásica;
3. colite ulcerativa; e,
4. espondilite anquilosante.

No caso da EA, sua indicação de uso é para aqueles pacientes com a doença ativa e que não responderam adequadamente à terapia convencional. Trata-se de um medicamento de uso oral, administrado duas vezes ao dia em doses de 5mg cada, totalizando 10 mg/dia.

Na análise sobre a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe, este medicamento foi comparado com MMCDs biológicos anti-TNF disponíveis no SUS para tratamento da EA. Em geral, observou-se que a tecnologia em avaliação apresentou eficácia semelhante aos outros tratamentos para a maioria dos desfechos, como atividade da doença e qualidade de vida. Do ponto de vista de segurança, o citrato de tofacitinibe foi considerado seguro em comparação com os MMCDs biológicos. Um aspecto importante é que ele é administrado por via oral, o que pode ser mais conveniente.

Do ponto de vista econômico, foi realizada uma análise de custo-minimização, que comparou os custos diretos do tratamento da EA ativa com a tecnologia em avaliação e com seus comparadores AINES ou MMCD sintéticos ao longo de um ano, assumindo que seus efeitos são similares. Os resultados mostraram que o citrato de tofacitinibe teve o segundo menor custo de tratamento por paciente anualmente, totalizando R\$ 10.324,80. Em comparação, os custos dos outros medicamentos foram: etanercepte (R\$ 7.587,53), adalimumabe (R\$ 10.742,99), golimumabe (R\$ 11.829,24), certolizumabe 200 mg (R\$ 15.441,08) e infliximabe (R\$ 19.646,14). A incorporação do citrato de tofacitinibe resultaria em uma economia estimada de cerca de R\$ 19,6 milhões ao longo de cinco anos, variando entre R\$ 18,6 milhões e R\$ 20,7 milhões, a depender do número de pacientes tratados.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 53/2024 esteve aberta durante o período de 19 a 29 de julho do mesmo ano, e recebeu cinco inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante, de 46 anos, foi diagnosticado com espondilite anquilosante em 2006. No relato, informou que percorreu todo o protocolo de tratamento da doença. Desse modo, fez uso de três ou quatro anti-inflamatórios não esteroides (AINES), que não surtiram efeito; adicionou corticoides, sem resultado; acrescentou os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), como metotrexato e sulfassalazina, que também não controlaram a doença, mas optou por manter a sulfassalazina.

Em 2007, começou o tratamento com o etanercepte. Durante dois anos, relatou que o medicamento obteve resposta terapêutica positiva, sem atividade da doença. Após o período, o etanercepte apresentou falha terapêutica, momento em que recorreu ao infliximabe. Avaliou

que os benefícios não foram semelhantes ao medicamento anterior, pois passou por muitas internações hospitalares e teve complicações gastrointestinais. Ainda assim, considerou que alcançou melhora significativa até a falha do infliximabe após dois anos de uso. Com efeito, o medicamento foi substituído pelo adalimumabe. Na opinião do representante, o adalimumabe foi o melhor imunobiológico utilizado, com remissão sustentada da doença durante 10 anos. No entanto, também apresentou falha, de modo que substituiu o medicamento pelo secuquinumabe. Este último apresentou falha primária, sem melhora do quadro clínico.

Em junho de 2023, recorreu ao certolizumabe. Identificou melhora, mas relatou que as dores persistiram, precisando associar o tratamento ao uso de AINES e da sulfassalazina. Até que em maio de 2024, substituiu o certolizumabe pelo tofacitinibe. Mencionou que apresentou melhora sensível desde o primeiro mês de uso, obteve ganho de qualidade de vida, as provas inflamatórias alcançaram os parâmetros de normalidade e não desenvolveu eventos adversos. Ademais, não utiliza mais os corticoides, está avaliando a possibilidade retirar os AINES e associar o tratamento apenas à sulfassalazina. Por se tratar de um medicamento oral, reforçou a facilidade em relação ao uso do tofacitinibe, que não precisa de cuidados específicos, como transporte e refrigeração. Por fim, considerou que o tofacitinibe é uma esperança no seu itinerário terapêutico.

O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com antiinflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Esse tema foi discutido durante a 134ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2, 3 e 4 de outubro de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que existem muitas incertezas em relação às evidências clínicas sobre a tecnologia e no modelo apresentado a tecnologia era mais econômica devido à redução dos preços e manutenção dos preços dos comparadores. Além disso, existem muitas tecnologias já incorporadas para a mesma finalidade do medicamento em avaliação.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 94, durante 20 dias, no período de 18/11/2024 a 9/12/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 37 contribuições. Todos os participantes discordaram da recomendação preliminar da Conitec e se posicionaram favoráveis à incorporação, ao SUS, do citrato de tofacitinibe. Entre os argumentos, destacaram a boa resposta terapêutica, poucos eventos adversos, melhora da dor, impacto positivo na qualidade de vida, prevenção de progressão radiográfica e controle dos sintomas. Entre os aspectos negativos, os participantes pontuaram a ocorrência eventual de herpes zoster, o risco aumentado de infecções semelhante ao que ocorre com o uso de outros imunossupressores e o uso limitado na população idosa e na população com fatores de risco cardiovasculares pelo maior risco de eventos trombóticos. A empresa fabricante da tecnologia também participou da consulta pública, destacando que refez alguns cálculos com atualização de valores dos comparadores e com mudanças na projeção da difusão da nova tecnologia, gerando uma economia de recursos na casa dos 5.6 milhões. Por sua administração ser oral, ressaltou que a incorporação do citrato de tofacitinibe poderia gerar economia ao SUS e informou sobre uma possível transferência tecnológica do medicamento para Farmanguinhos, por meio do Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), o qual está em avaliação pela Comissão Técnica de Avaliação (CTA) e demais instâncias decisórias no âmbito da Política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS).

Recomendação final da Conitec

A 22ª Reunião Extraordinária da Conitec foi realizada dia 16 de dezembro de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos recomendou, por maioria simples, a não incorporação, ao SUS, do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (sulfassalazina e metotrexato). Para esta deliberação, o Comitê considerou a fragilidade das evidências, a ausência de estudos de custo-efetividade ou utilidade com possibilidades de análises mais amplas junto aos limiares estabelecidos, a necessidade de estudos de fronteiras de eficiência e a incerteza frente aos preços e variabilidade dos comparadores.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do SUS, do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos

modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).