



Brasília, DF | outubro de 2024

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº

**Citrato de tofacitinibe** para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatórios 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 da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

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

#### **Elaboração do relatório**

Alexander Itria - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Propriedade Intelectual (patente)**

CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do Paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião da Consulta Pública**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## Lista de quadros

QUADRO 1.-Classe, apresentação e posologia dos medicamentos incluídos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a espondilite anquilosante publicado pelo Ministério da Saúde. ....	17
QUADRO 2.. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	21
QUADRO 3.Preço da tecnologia.....	23
QUADRO 4-Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS.....	24
QUADRO 5.Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASDAS. ....	30
QUADRO 6.Resultados do ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios. ....	31
QUADRO 7. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 8. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.....	31
QUADRO 9. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASAS20.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 10.Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.....	31
QUADRO 11.Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASAS40.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 12.Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios. ....	32
QUADRO 13.Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASFI.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 14.Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos. ....	32
QUADRO 15.. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho SF-36. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 16.Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos. ....	33
QUADRO 17. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho EAT.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 18.Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.....	33
QUADRO 19.Resultados da meta-análise em rede para o desfecho EAS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
QUADRO 20. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.....	33
QUADRO 21.Resultados da meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação. <b>Erro! Indicador não definido.</b>	
QUADRO 22.Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.....	34
QUADRO 23.. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. adalimumabe em pacientes com EA. ....	41
QUADRO 24.Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 200mg em pacientes com EA.....	41
QUADRO 25. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 400mg em pacientes com EA.....	42
QUADRO 26. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. etanercepte em pacientes com EA. ....	42
QUADRO 27. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. golimumabe em pacientes com EA. ....	43

QUADRO 28. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. infliximabe em pacientes com EA.....	43
QUADRO 29-. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica .....	47
QUADRO 30. Proposta de preço para incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg. ....	50
QUADRO 31-Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, no primeiro ano de tratamento. ....	52
QUADRO 32- Resultado da avaliação econômica do tipo custo-minimização. ....	52
QUADRO 33.Características da análise de impacto orçamentário do tofacitinibe para tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos. ....	54
QUADRO 34.Previsão de número de pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.....	55
QUADRO 35.Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário sem o citrato de tofacitinibe.....	58
QUADRO 36.Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário sem o citrato de tofacitinibe. ....	58
QUADRO 37.Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário com o citrato de tofacitinibe. ....	59
QUADRO 38.Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário com citrato de tofacitinibe.....	59
QUADRO 39.Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos .....	60
QUADRO 40.Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário com citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos. ....	60
QUADRO 41.Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante, por paciente. ....	61
QUADRO 42.Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, a partir do segundo ano de tratamento.....	62
QUADRO 43. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa com secuquimumabe, por paciente.....	64
QUADRO 44.Taxa de persistência terapêutica dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).....	65
QUADRO 45.Taxa de falha dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023). ....	65
QUADRO 46.Custos de tratamento da espondilite anquilosante após falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha com MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe. ....	66
QUADRO 48.População elegível utilizada na análise de sensibilidade por cenários.....	67
QUADRO 48.Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário sem citrato de tofacitinibe, em cinco anos.....	68
QUADRO 49. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário com citrato de tofacitinibe, em cinco anos. ....	68
QUADRO 50. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	70
QUADRO 51. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite	

anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	70
QUADRO 52. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	71
QUADRO 53. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	71
QUADRO 54.: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante tratados com sulfassalazina, metotrexato e AINE. ....	75

Relatório preliminar



## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	11
4.	INTRODUÇÃO.....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	21
6.	PREÇO PROPOSTO .....	23
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	24
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	47
9.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	54
10.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	73
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	74
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	77
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	78
15.	REFERÊNCIAS.....	78
	ANEXO 1- Definição dos desfechos incluídos.....	88
	ANEXO 2 - Estratégias de busca realizada nas bases de dados.....	89
	ANEXO 3 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	90



## LISTA DE SIGRAS E ABREVIÇÕES

ADA	Adalimumabe
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-TNF	Anti-fator de necrose tumoral
ASAS	Assesment in SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CER	Certolizumabe pegol
CINeMA	Confidence in Network Meta-Analysis
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS)
DATASUS	Departamento de Informática e Tecnologia do SUS
DM	Diferença média
EA	Espondilite anquilosante
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
ETA	Etanercepte
EVA	Escala Visual Analógica
HLA-B27	Antígeno Leucocitário Humano B27
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICr95%	Intervalo de credibilidade de 95%
GOL	Golimumabe
IL	Interleucina
INF	Infliximabe
IXE	Ixequimumabe
JAK	Enzima Janus quinase
MHC-I	Complexo Principal de Histocompatibilidade Classe I
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
NK	Natural Killer
NMA	Network meta-analysis
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	P: população; I: intervenção; C: comparador; O: <i>outcomes</i> (desfechos); S: <i>study</i> (desenho de estudo)
RoB 2.0	<i>Risk of Bias</i> da Cochrane, versão 2.0
RS	Revisão sistemática
RR	Risco relativo
SEC	Secuquimumabe
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação crítica da proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) do medicamento citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato), demandada pela Pfizer Brasil Ltda.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Citrato de tofacitinibe 5mg para administração diária de 10mg, por via oral

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional prévia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

**Demandante:** PFIZER BRASIL LTDA

**Introdução:** As espondiloartrites são um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias que compartilham manifestações clínicas comuns, como o acometimento da coluna espinhal, das articulações periféricas e das enteses (ponto de ancoragem dos tendões, ligamentos e cápsulas ao tecido ósseo) (1–3). Nesse grupo, estão incluídas a artrite psoriásica, as artropatias enteropáticas, a espondilite anquilosante ou ancilósante, as espondiloartrites juvenis, a artrite reativa e as espondiloartrites indiferenciadas (3).

**Pergunta:** Qual a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente ao tratamento com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato) em comparação ao tratamento com MMCD biológicos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe certolizumabe pegol) ou placebo?

**Evidências clínicas:** a partir da pergunta PICOS, foi realizada uma RS para buscar ECR com o intuito de desenvolver uma meta-análise por comparação indireta (NMA), visto que não há ECR que compararam, diretamente, o citrato de tofacitinibe com os MMCDs biológicos TNF-alfa incorporados no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) no tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante. Foram priorizados os desfechos primários ASDAS, BASDAI e ASAS20 e ASAS40 e secundários BASFI, QV (SF-36), EA totais, EA sérios e EA que levaram à descontinuação. A NMA foi realizada pela abordagem bayesiana em modelos de efeitos fixos e aleatórios, além da análise de sensibilidade ajustada por placebo e por posologias fora do PCDT da EA. As 6 intervenções apresentaram resultados semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários [(BASDAI50, ASAS40, BASFI e QV (SF-36)]. O infliximabe apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação com o citrato de tofacitinibe para os desfechos ASAS20 no modelo de efeito fixo (RR: 0,67; IC95%: 0,44; 0,96) e BASDAI50 no modelo de efeito fixo ajustado pela posologia (RR: 0,32; IC95%: 0,07; 0,90) (diferença não observada no modelo de efeitos aleatórios e nem na análise ajustada por placebo).

**Avaliação econômica:** Foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo análise de custo- minimização (ACM) na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em um horizonte temporal de um ano, para comparar os custos diretos do tratamento da EA ativa com a intervenção (citrato de tofacitinibe) e comparadores (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Os respectivos custos de tratamento foram calculados pela multiplicação dos preços unitários pela posologia dos medicamentos definida no PCDT para EA de 2018, considerando-se um ano com 365 dias e um peso médio de 70kg por pessoa, nos casos em que a posologia é dependente do peso (certolizumabe pegol e infliximabe). Os resultados mostraram que teve um custo de - R\$ 418,19 com adalimumabe, -R\$ 1.504,44 com golimumabe, - R\$ 5.116,28 com certolizumabe 200mg e - R\$ 9.321,34 com infliximabe, com exceção do etanercepte (do mesmo fabricante), que conforme aquisição realizada pelo Dlog em 25 de junho de 2024, seu valor de aquisição foi de R\$145,52 e assim seu resultado comparativo foi mais econômico em R\$ R\$2.736,97 no ano.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que falharam ao tratamento prévio com AINES ou MMCD sintéticos (sulfassalazina ou metotrexato) na comparação com os MMCDs biológicos anti TNF-alfa (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe), na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi estimada pela projeção do número de pacientes únicos com EA ativa tratados no SUS a partir de uma coorte retrospectiva de 11 anos construída a partir dos dados disseminados pelo DATASUS. O market share do cenário com citrato de tofacitinibe foi estimado a partir da participação real dos MMCDs biológicos da classe dos antiTNF-alfa ofertados pelo SUS, considerando-se a coorte retrospectiva de 11 anos. No caso-base, os resultados mostraram uma economia de - R\$ 19,6 milhões para o SUS no acumulado de cinco anos,

variando de uma de economia de - R\$ 18,6 milhões no cenário de menor número de pacientes até - R\$ 20,7 milhões no cenário de maior número de pacientes, em cinco anos.

**Recomendações internacionais:** Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologias em saúde nas seguintes organizações internacionais: CDA- Canadá (Canada's Drug Agency – antiga CADTH), NICE – Reino Unido, PBAC – Austrália (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee e SMC – Escócia (Scottish Medicines Consortium). Os resultados demonstraram que, até o momento, o citrato de tofacitinibe foi avaliado e recomendado para o tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada à terapia convencional pelo NICE, PBAC e SMC. Até o momento da busca, a CDA ainda não tinha realizado qualquer avaliação da incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da EA.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram identificadas 2 tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos diagnosticados com espondilite anquilosante que falharam aos tratamentos com sulfassalazina, metotrexato e AINE: uma inibidora de IL-17 (bimequizumabe), aprovada na FDA e EMA; e uma inibidora de JAK-1 (upadacitinibe), com aprovação na EMA e Anvisa para a população em análise.

**Considerações finais:** O citrato de tofacitinibe demonstrou ser um medicamento tão eficaz e seguro quanto os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa disponíveis atualmente no SUS para o tratamento da EA ativa em pacientes adultos que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Os resultados da ACM e AIO mostraram que o citrato de tofacitinibe é economicamente vantajoso para o sistema público de saúde em um cenário em que os atuais MMCDs biológicos inseridos no PCDT da EA são injetáveis (via subcutânea ou intravenosa), ou seja, demandam serviços de saúde para a sua administração, além de

apresentarem falha terapêutica ao longo do tratamento da doença. Portanto, a incorporação do citrato de tofacitinibe para tratamento da EA ativa preenche uma lacuna assistencial e de gestão importante por se tratar de um medicamento com via de administração oral, com possibilidade de mitigar os casos de falha terapêutica dos MMCDs biológicos e com menor custo de tratamento por paciente.

**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. No relato, o participante mencionou que foi diagnosticado em 2006 e já utilizou muitas tecnologias. O tratamento com imunobiológicos foi inaugurado com o uso do etanercepte, que apresentou falha após dois anos. Em seguida, recorreu ao infliximabe, que também apresentou falha após o mesmo período. Substituiu o medicamento pelo adalimumabe, que alcançou remissão sustentada da doença por 10 anos. Após falha, recorreu ao secuquinumabe, que apresentou falha primária, sem melhora do quadro. Seguiu o tratamento para o certolizumabe, que foi substituído após quase um ano de uso 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 que não precisa realizar cuidados específicos, como transporte e refrigeração.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por maioria NÃO RECOMENDAR o 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), sendo o encaminhamento à consulta pública com parecer desfavorável. A justificativa para a decisão desfavorável se deu pelo fato da existência de incertezas em relação as evidências clínicas, somada ao fato que no modelo apresentado a tecnologia era mais econômica devido especificamente a redução dos preços e manutenção dos preços dos comparadores e ainda o fato da existência de muitas tecnologias já incorporadas para o mesmo fim.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As espondiloartrites são um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias que compartilham manifestações clínicas comuns, como o acometimento da coluna espinhal, das articulações periféricas e das enteses (ponto de ancoragem dos tendões, ligamentos e cápsulas ao tecido ósseo) (1–3). Nesse grupo, estão incluídas a artrite psoriásica, as artropatias enteropáticas, a espondilite anquilosante ou ancilosante, as espondiloartrites juvenis, a artrite reativa e as espondiloartrites indiferenciadas (3).

Diante das características clínicas apresentadas, a espondiloartrite pode ser subclassificada em periférica ou axial. A espondiloartrite axial tem, como sítio principal de acometimento, a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas (esqueleto axial), manifestando-se como uma artropatia crônica e progressiva, podendo ser do tipo radiográfica ou não radiográfica. A espondiloartrite axial radiográfica, também chamada de espondilite anquilosante (EA), é caracterizada por anormalidades radiográficas compatíveis com sacroileíte. Essas anormalidades estão ausentes ou são mínimas na espondiloartrite axial não-radiográfica, que, por sua vez, é caracterizada por evidências de inflamação ativa nas articulações da região sacroilíaca em exame de ressonância magnética(2,4). De acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (*Assesment in SpondyloArthriits International Society – ASAS*), a forma não- radiográfica também pode ser considerada como o estágio inicial da forma radiográfica, ou seja, um espectro da doença em um *continuum* (5).

A EA afeta, primariamente, o esqueleto fibrocartilaginoso, envolvendo um mecanismo de inflamação, erosão de cartilagem e, subsequentemente, reparo por ossificação(6). É uma doença potencialmente incapacitante, já que a inflamação pode progredir para remodelamento ósseo, com diminuição de mobilidade e limitação funcional do esqueleto axial(2,4). Portanto, a doença tem diferentes desfechos, variando de um curso benigno, com sintomas pouco significativos ou passíveis de automanejo, ou progredindo com danos estruturais irreversíveis das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, com consequente perda de capacidade funcional e decréscimo da qualidade de vida (QV) (6).

O quadro clínico da EA varia desde lombalgia crônica até doença grave e sistêmica (7). Usualmente, o sintoma inicial é a dor lombar inflamatória persistente, de início lento e insidioso, que não melhora com repouso, mas melhora com exercícios físicos. A dor piora no período noturno, podendo causar despertar do sono, especialmente na segunda parte da noite, e está acompanhada de rigidez matinal (3,4,8).

A EA está associada a manifestações articulares periféricas que, comumente, afetam de forma assimétrica as grandes articulações dos membros inferiores, como joelhos, tornozelos e pés, e são caracterizadas por artrite (articulações edemaciadas e doloridas), entesite e dactilite (inchaço de dedo da mão ou do pé devido à tenossinovite) (1–4,8). A artrite e a entesite são as manifestações periféricas mais comuns, encontradas em cerca de 30 a 50% dos casos, podendo ocorrer em qualquer momento do curso da doença. Regiões comuns de acometimento da entesite são o tendão de Aquiles e a fásia plantar no calcâneo (8).

Também pode haver manifestações extra-musculoesqueléticas, como nos olhos (uveíte), no intestino (doença inflamatória intestinal) e na pele (psoríase) (1–4). A uveíte é a manifestação extra-musculoesquelética mais frequente e apresenta-se, tipicamente, como uveíte anterior unilateral de início agudo e duração limitada, alternada de um olho para o outro (8). Além disso, indivíduos com EA estão sob maior risco de desenvolver comorbidades interrelacionadas, como obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares (6).

A EA é considerada uma doença imunomediada e hereditária, com cerca de 90% do risco de ocorrência determinado por fatores genéticos, especialmente, alterações de função do sistema imune. Devido a sua complexidade, a etiologia da EA ainda não está completamente elucidada(2,9). Diferentes elementos são importantes, incluindo uma interação entre características genéticas específicas, microbioma intestinal, células linfoides do sistema imune inato e estresse mecânico das enteses axiais. Nos sítios da doença, os mediadores mais importantes são o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-17 (IL-17) (10).

Feita essa introdução, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia, a segurança e as consequências econômicas do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais (sulfasalazina e metotrexato). Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possam contribuir para uma recomendação apropriada do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e, conseqüentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde (MS) sobre este tema.

## 4.2 Epidemiologia

### 4.2.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura

A EA afeta de 0,1 a 1,4% da população geral, tendo grande variabilidade de prevalência de acordo com



a região geográfica (3,14), com cerca de 1 a cada 200 pessoas são afetadas por EA no mundo. A prevalência da doença é maior na América do Norte (0,32%), Europa (0,24%) e Ásia (0,17%) quando comparada com a América Latina (0,10%). Nos Estados Unidos, a prevalência entre adultos é de 0,9 a 1,4% (15).

A prevalência da EA é concordante com a positividade de HLA-B27, o que quer dizer que a prevalência de HLA-B27 reflete a prevalência EA em uma determinada população (3,8). No Brasil, a frequência de positividade para HLA-B27 em pacientes com EA varia de 64% a 86,7% (16). A doença é detectada cinco anos antes em pacientes positivos para HLA-B27 em relação aos pacientes negativos (3,8). Aproximadamente 20 a 25% dos indivíduos acometidos têm histórico familiar de alguma das doenças do espectro das espondiloartrites (3).

Tipicamente, a EA se manifesta antes dos 45 anos de idade, em média aos 26 anos, com pico de incidência entre 20 e 45 anos (1,3,7). Cerca de 80% dos pacientes apresentam os primeiros sintomas antes dos 30 anos e menos de 5% após os 45 anos. Ter idade mais jovem no momento do início dos sintomas está associado com piores desfechos funcionais (7). O início da doença é mais precoce entre os homens, sendo o pico de incidência para o sexo masculino entre 20 e 30 anos de idade (6,17).

A EA afeta, predominantemente, os homens, com proporção entre os sexos de 2-3:1 (1,3,6,8). Entretanto, a distribuição é similar entre homens e mulheres para a forma não- radiográfica, o que indica que o sexo pode ser um fator de risco par a EA (1,3,6,8,15). Apesar de pior mobilidade espinhal e maior gravidade de alterações radiográficas, os homens têm menor atividade da doença (6,15). Geralmente, as mulheres têm maior prevalência de artrite periférica, dactilite, entesite e psoríase, enquanto os homens têm uveíte com maior frequência (15). Devido à característica mais benigna das manifestações clínicas no sexo feminino, as mulheres são diagnosticadas mais tardiamente(6,17).

#### **4.2.2 Dados epidemiológicos disseminados pelo DATASUS**

Para complementar os dados da literatura apresentados anteriormente, foi realizada uma análise de dados de mundo real sobre a prevalência e a incidência da EA em pacientes tratados no SUS, buscando-se compreender o padrão de utilização dos MMCD biológicos incorporados no SUS e ofertados no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para tratamento em primeira linha com anti-TNF-alfa (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e segunda linha de biológicos da EA (anti-IL17, secuquimumabe), considerando-se os algoritmos definidos no PCDT da doença publicado em 2018 (18).



Considerando-se os 11 anos de seguimento dos pacientes no SIA-AM, na coorte retrospectiva final, foram verificados uma prevalência de 71.925 pacientes únicos e ativos diagnosticados com EA e tratados com AINEs, MMCD sintéticos convencionais ou MMCD biológicos no SUS, distribuídos em todas as 26 unidades da federação e o Distrito Federal. A incidência anual média da doença no período analisado foi de 2,56 por 100.000 habitantes (IC95%: 2,08 – 2,93), variando entre 1,96 por 100.000 habitantes em 2013 e 3,42 por 100.000 habitantes em 2023, último ano da coorte retrospectiva.

### 4.3 Diagnóstico e classificação

A EA carece tanto de sinais e sintomas patognomônicos quanto de biomarcadores sorológicos e imunológicos específicos. O diagnóstico se baseia em reconhecimento de padrões clínicos e em achados de exames de imagem e laboratoriais pouco sensíveis e específicos, que aparecem em cerca de 50% dos indivíduos com a doença. Como resultado, o diagnóstico é dificultado, sendo frequentemente realizado na atenção secundária por um médico reumatologista

(6). O atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico da EA é de, aproximadamente, oito a 10 anos (23).

Na ausência de um padrão ouro para o diagnóstico, critérios de classificação são fundamentais, pois facilitam a identificação da doença e, assim, permitem o início precoce do tratamento. Dentre os critérios de classificação, os mais conhecidos são o de Nova Iorque modificado, o do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias (*European Spondyloarthritis Study Group – ESSG*), e o ASAS 2019 (5,24,25).

### 4.4 Tratamento atual da espondilite anquilosante

A EA é uma doença crônica, sendo que os objetivos do tratamento são o controle dos sintomas, a diminuição da rigidez e a manutenção da flexibilidade axial, a redução das limitações funcionais e da progressão dos danos estruturais, a manutenção da habilidade laboral, a redução das complicações associadas, e a melhoria da QV dos pacientes (18,26).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a Espondiloartrite Axial, o PCDT da EA do Ministério da Saúde, e as Diretrizes do Colégio Americano e Europeu de Reumatologia para a Espondiloartrite Axial, o tratamento se baseia em uma combinação da abordagem medicamentosa e não medicamentosa (18,26,27).

#### 4.4.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

No tratamento não medicamentoso, as recomendações incluem a educação do paciente sobre a doença, e a prática de exercícios físicos de forma regular e contínua, como alongamento, educação postural, atividades recreacionais, hidroterapia e fisioterapia (18). Já para o tratamento medicamentoso, estão incluídos os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticoides e MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato) e MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe) (QUADRO 1) (18).

QUADRO 1.-Classe, apresentação e posologia dos medicamentos incluídos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a espondilite anquilosante publicado pelo Ministério da Saúde.

Medicamento	Apresentação	Posologia
<b>AINE</b>		
Ibuprofeno	CP revestido (200, 300 e 600 mg); SO (50 mg/mL)	600 a 2.700 mg/dia, VO, até 3 ADM (8/8 h)
Naproxeno	CP (250 e 500 mg)	500 a 1.500 mg/dia, VO, até 3 ADM (8/8 h)
<b>Glicocorticoides</b>		
Metilprednisolona	Frasco (40 mg/2 mL)	40 a 80 mg, IA ou PA, a cada 3 meses
<b>MMCD - sintéticos</b>		
Sulfassalazina	CP (500 mg)	500 a 3.000 mg/dia, VO, 12/12 h
Metotrexato	CP (2,5 mg); FA (50 mg/2 mL)	7,5 a 25 mg, VO, SC ou IM, a cada semana
<b>MMCD – biológicos</b>		
<b>Anti-TNF</b>		
Adalimumabe	SI (40 mg)	40 mg, SC, a cada 2 semanas
Etanercepte	FA (25 e 50 mg); SP (25 e 50 mg)	50 mg, SC, a cada semana
Infliximabe	FA (100 mg/10 mL)	5 mg/kg, VI, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 8 semanas
Golimumabe	SP (50 mg)	50mg, SC, a cada 4 semanas
Certolizumabe pegol	SI (200mg/mL) com caneta aplicadora	Dose de indução de 400 mg (2 ADM de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas
<b>Anti-IL17</b>		
Secuquinumabe	SI (150mg/ml) com caneta aplicadora	Dose de indução de 150 mg, SC, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4. Após, ADM de manutenção uma vez a cada 4 semanas

**Legenda** – ADM: Administrações; AINEs: Anti-inflamatórios não-esteroidais; CP: Comprimido; FA: Frasco-ampola; IA: Intra-articular; IL-17: Interleucina-17; MMCD: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; PA: Periarticular; SC: Subcutânea; SI: Solução injetável; SO: Solução oral; SP: Seringa preenchida; TNF: Fator de Necrose Tumoral; VI: Intravenosa; VO: Via oral.

#### **4.4.2 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia**

A última atualização das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da espondiloartrite axial foi publicada em 2019. Para a utilização do documento, os critérios ASAS 2019 devem ser adotados na classificação da doença, e o diagnóstico deve ser realizado por médico experiente ou reumatologista (26). A abordagem não medicamentosa recomendada inclui a educação do paciente quanto à doença e sua evolução, e a prática de atividade física, preferencialmente supervisionada, ativa e no solo. Segundo as diretrizes, os exercícios físicos são importantes para manter ou melhorar a mobilidade e a função física e prevenir a ocorrência de deformidades (26). No tratamento medicamentoso, é recomendado o uso de AINEs (tradicional ou inibidores de ciclooxigenase-2), glicocorticoides (triacinolona intra-articular para artrite periférica concomitante e injeção local de betametasona para entesite periférica concomitante), MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina ou metotrexato) e MMCD biológicos da classe dos anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte) e da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe)(26).

Para a doença ativa (BASDAI  $\geq$  4 ou ASDAS  $\geq$  2.1), o tratamento sistêmico recomendado inicialmente são os AINEs, juntamente com MMCD sintéticos convencionais em pacientes com artrite periférica concomitante. Após falha (persistência da doença, contraindicação ou toxicidade), é recomendada a utilização de medicamentos anti-TNF ou anti-IL17(26). Para a doença ativa (BASDAI  $\geq$  4 ou ASDAS  $\geq$  2.1), o tratamento sistêmico recomendado inicialmente são os AINEs, juntamente com MMCD sintéticos em pacientes com artrite periférica concomitante. Após falha (persistência da doença, contraindicação ou toxicidade), é recomendada a utilização de medicamentos anti-TNF ou anti-IL17 (26).

#### **4.4.3 Diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia**

Em 2019, o Colégio Americano de Reumatologia publicou uma atualização das diretrizes de tratamento de pacientes adultos com EA e espondiloartrite axial não-radiográfica (27). A recomendação para o tratamento não-medicamentoso é a atividade física.

No tratamento medicamentoso, são recomendados AINEs, MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina, metotrexato e citrato de tofacitinibe), e MMCD biológicos, incluindo anti-TNF (qualquer medicamento da classe) e anti-IL17 (secuquinumabe e ixequizumabe) (27). Para o tratamento medicamentoso

sistêmico de primeira linha da doença ativa, é recomendada a utilização de AINEs, e MMCD sintéticos convencionais (preferencialmente sulfasalazina) em pacientes com manifestação periférica predominante. Após falha, a segunda linha consiste no uso preferencial de anti-TNF-alfa. Na terceira linha, após falha aos anti-TNF-alfa, é recomendada a utilização de anti-IL17 ou citrato de tofacitinibe (MMCD sintético alvo-específico), devendo os anti-IL17 serem utilizados preferencialmente (27). Contudo, é importante salientar que a última atualização dessas diretrizes aconteceu em 2019; portanto, anterior à publicação do ensaio clínico fase III do citrato de tofacitinibe, especificamente, para o tratamento da EA.

#### **4.4.4 Diretrizes do Colégio Europeu de Reumatologia**

Em sua mais recente atualização, em 2022, a diretriz da EULAR (28) publicou sua recomendação para o tratamento de pacientes com EA, cujo objetivo principal é o de maximizar a QV dos pacientes por meio do controle dos sintomas e da inflamação, prevenção de danos estruturais progressivos com preservação da função, melhorando as atividades diárias dos pacientes. Assim, recomenda-se que o manejo da doença seja realizado com uma combinação de tratamento medicamentoso e não medicamentoso. O tratamento não medicamentoso deve ser composto por atividade física regular, cessação do fumo, além de sessões de fisioterapia.

O tratamento medicamentoso recomendado para a primeira linha são os AINEs. Caso ainda haja dor residual após falha ou contra-indicação ao tratamento previamente recomendado, analgésicos e opioides podem ser considerados. Além disso, o uso de glicocorticoides injetáveis pode ser considerado; contudo, pacientes com doença axial não devem receber tratamento de longo prazo com glicocorticoides sistêmicos. Pacientes com doença puramente axial normalmente não devem receber tratamento com MMCD sintético convencional, sendo que a sulfasalazina deve ser considerada em pacientes com artrite periférica. Os anti-TNF, anti-IL-17 ou inibidores de JAK são recomendados para pacientes com atividade alta da doença persistente. Segundo a diretriz, a prática clínica atual é iniciar o tratamento com anti-TNF-alfa ou anti-IL17. Adicionalmente, a diretriz recomenda que após a primeira falha com MMCD biológico/sintético alvo-específico, a troca para outro MMCD biológico (anti-TNF-alfa ou anti-IL17) ou um inibidor de JAK pode ser considerada.

#### **4.5 Necessidades médicas não atendidas**

A EA é uma doença crônica e progressiva, que pode levar a perda de mobilidade e da função física do paciente, impactando substancialmente sua QV. Ao mesmo tempo, a doença acomete adultos jovens com

idade até 45 anos, ou seja, em seu pico de produtividade, impondo uma carga física e social ao paciente. Portanto, a EA se torna não somente um problema de saúde, mas também um importante problema socioeconômico.

Como a EA é uma doença crônica, o tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo ser mantido enquanto houver benefício clínico. No PCDT publicado pelo Ministério da Saúde e atualmente vigente, a primeira linha de tratamento sistêmico recomendada são os AINEs, juntamente com MMCD sintéticos no caso de doença com manifestação periférica predominante. Após falha, devem ser utilizados os MMCD biológicos (18).

O tratamento com AINEs provoca um alívio significativo de sintomas em cerca 70 a 80% dos indivíduos com EA. Entretanto, somente um terço dos pacientes tratados com AINEs alcançam remissão parcial em monoterapia (33,34). Dentre as opções de tratamento após falha aos AINEs, destacam-se os MMCD biológicos, todos com administração por via parenteral, havendo uma necessidade médica não atendida por medicamentos orais, já que eles têm uma administração mais conveniente (33).

Além disso, todas as opções para o tratamento de pacientes que falharam à terapia de primeira linha possuem o mesmo mecanismo de ação, ou seja, inibição do fator de necrose tumoral (TNF). Portanto, neste cenário, entende-se que há uma necessidade médica não atendida por uma alternativa de medicamentos com mecanismos de ação diferentes, que não apenas anti-TNF- alfa, ampliando o leque de opções terapêuticas disponíveis após a falha aos AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

QUADRO 2.. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Citrato de tofacitinibe
<b>Nome comercial</b>	Xeljanz®
<b>Apresentação</b>	Comprimido revestido de 5 mg
<b>Detentor do registro</b>	PFIZER BRASIL LTDA
<b>Fabricante</b>	PFIZER BRASIL LTDA
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	tratamento de quatro condições clínicas: 1 - Artrite reumatoide: tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais medicamento modificador do curso da doença (MMCD). 2 - Artrite psoriásica: tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância a um ou mais anti-TNF. 3 - Colite ulcerativa: indução e manutenção do tratamento em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou anti-TNF.4 - Espondilite anquilosante: tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com antiinflamatórios não esteroides ou MMCD sintéticos convencionais.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	De acordo com a bula aprovada na ANVISA, no tratamento da EA, a dose recomendada do citrato de tofacitinibe é de 5 mg, administrada duas vezes ao dia, totalizando 10mg/dia. O medicamento deve ser administrado por via oral, com ou sem alimento, não podendo ser partido, aberto ou mastigado.
<b>Patente</b>	A patente do citrato de tofacitinibe no país venceu em 23 de novembro de 2020. Cumpre informar que conforme a chamada nº 12, de 13 de junho de 2022, o medicamento é parte integrante de um projeto de transferência tecnológica da Pfizer Brasil Ltda para o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), com o objetivo de proporcionar autonomia ao país na produção desse medicamento que já está incorporado no SUS para tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e retocolite ulcerativa.

Fonte: PFIZER BRASIL LTDA(2024)

### 5.1 Indicação terapêutica

Atualmente, o citrato de tofacitinibe possui indicação aprovada na Anvisa para o tratamento de quatro condições clínicas:

- Artrite reumatoide: tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave

que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCD.

- Artrite psoriásica: tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância a um ou mais anti-TNF.
- Colite ulcerativa: indução e manutenção do tratamento em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou anti- TNF.
- Espondilite anquilosante: tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional.

Apesar das quatro diferentes indicações, o presente dossiê é direcionado para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos (sulfassalazina e metotrexato), visto que para as demais indicações terapêuticas, o medicamento está incorporado no SUS após as respectivas avaliações e recomendações feitas pela Conitec.

## 5.2 Posologia

No tratamento da EA, a dose recomendada do citrato de tofacitinibe é de 5 mg, administrada duas vezes ao dia, totalizando 10mg/dia. O medicamento deve ser administrado por via oral, com ou sem alimento, não podendo ser partido, aberto ou mastigado.

## 5.3 Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de Xeljanz® é caracterizado por rápida absorção (pico de concentrações plasmática após 0,5 a 1 hora da administração), rápida eliminação (tempo de meia- vida aproximado de 3 horas), e aumento proporcional à dose na exposição sistêmica. Em estado de equilíbrio, as concentrações são atingidas em 24 a 48 horas, com acúmulo insignificante após a administração na frequência de duas vezes ao dia.

## 5.4 Mecanismo de ação

O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo e potente da família das JAK, com ação sobre JAK1, JAK2, JAK3 e, em menor extensão, sobre a tirosina quinase 2 (TyK2). As JAK são enzimas do tipo quinases de tirosina, expressas principalmente em células hematopoiéticas, que estão envolvidas no mecanismo de sinalização de



receptores de citocinas e fatores de crescimento. Em células humanas, o citrato de tofacitinibe tem ação preferencial sobre a sinalização de JAK1 e JAK3 que, ao serem inibidas, bloqueiam a sinalização de diferentes citocinas, incluindo as interleucinas- 2, -4, -7, -9, -15, e -21 e interferon tipo I e tipo II, resultando em modulação da resposta imune e inflamatória.

### 5.5 Armazenamento

O citrato de tofacitinibe deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e utilizado por até 36 meses a partir da data de fabricação.

## 6. PREÇO PROPOSTO

QUADRO 3.Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço Internacional (Global DrugFacility)	Preço praticado em compras públicas
<b>Xeljanz® 5 mg</b> Cada comprimido revestido de Xeljanz® contém 8,078 mg de citrato de tofacitinibe equivalente a 5 mg de tofacitinibe.	Não encontrado	R\$14,34 o comprimido

Fonte: Elaborada pelos revisores.

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato), em comparação aos tratamentos disponíveis com anti-TNFs disponíveis no SUS (isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe). Devido ao contexto dos estudos, a RS foi projetada desde o início para comparar as tecnologias de forma indireta, ou seja, por meio de uma NMA (metá-análise em rede), pois as tecnologias avaliadas na RS foram comparadas diretamente com placebo.

#### 7.1.1 Pergunta de pesquisa

Qual a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente ao tratamento com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato) em comparação ao tratamento com MMCD biológicos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe certolizumabe pegol) ou placebo?

QUADRO 4-Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato)
<b>I - Intervenção</b>	Citrato de tofacitinibe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol
<b>C - Comparadores</b>	Citrato de tofacitinibe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou placebo
<b>O - Desfechos (outcomes)</b>	<b>Desfechos Primários:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)</i></li><li>• <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)</i></li><li>• <i>Spondylo Arthritis International Society (ASAS)</i></li></ul> <b>Desfechos Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)</i></li><li>• Qualidade de vida</li><li>• Eventos adversos totais</li><li>• Eventos adversos sérios (graus 3 e 4)</li><li>• Eventos adversos que levaram a descontinuação</li></ul>
<b>Desenho de estudo (study)</b>	Ensaio clínico randomizado

### 7.1.2 População

Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes adultos ( $\geq$  18 anos) com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos (sulfassalazina e o metotrexato). Não foram elegíveis estudos que incluíram pacientes que tinham realizado terapia prévia com alguma das intervenções de interesse da presente RS, ou seja, anti- TNFs disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol). Foram excluídos estudos que incluíram espondiloartrite axial não radiográfica ou outra população que não fosse de interesse, como a pediátrica. Além disso, foram excluídos estudos que tinham população mista que não fosse de interesse, caso não fornecessem os resultados separados por subgrupos, como por exemplo, estudos com uma porcentagem da população com uso prévio de MMCD biológicos da classe dos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) ou MMCDs sintéticos alvo-específicos (citrato de tofacitinibe).

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos desfechos de interesse, sendo o primário: ASDAS para a atividade da doença; melhora de 50% no BASDAI também para a atividade da doença; e a melhora de 20% e 40% no (ASAS), respectivamente ASAS20 e ASAS40, para mensurar a melhora do tratamento. Já para os secundários foram elegíveis: BASFI para mensurar a função física; o instrumento SF-36 para a avaliar QV; eventos adversos totais (EAT); EAs sérios - graus 3 e 4 (EAS); e EAs que levaram a descontinuação (EAD). A definição dos desfechos pode ser vista no anexo 1.

Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem qualquer um dos seis medicamentos entre si ou contra o placebo, sendo excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso e estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. Adicionalmente, foi realizada uma busca por estudos em andamento na base de registros de ECR (clinicaltrials.gov).

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de

indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo, tempo de seguimento); características do baseline do estudo (isto é, idade, gênero, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, dentre outras), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento, uso de terapias adjuvantes), método de mensuração dos desfechos (isto é, ASDAS, BASDAI50, ASAS20, ASAS40, , BASFI, QV, EAT, EAS e EAD), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos para desfechos dicotômicos e média e desvio padrão para desfechos contínuos).

O risco de viés dos ECRs foi avaliado por meio da ferramenta Risk of Bias da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (53), a qual possui cinco domínios de avaliação: 'viés do processo de randomização', 'viés devido a desvios das intervenções pretendidas', 'viés devido a dados faltantes dos desfechos', 'viés na mensuração dos desfechos' e 'viés na seleção dos resultados relatados'. Ao final da análise é realizado um julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para os estudos incluídos, os quais podem ser julgados como risco de viés 'baixo', com 'algumas preocupações' ou risco de viés 'alto'.

A certeza da evidência foi analisada para cada resultado primário em cada comparação por meio da abordagem CINEMA (21,54). Essa abordagem é baseada em 6 domínios: risco de viés; viés de publicação; evidência indireta (inclui transitividade); imprecisão; heterogeneidade e incoerência. Cada domínio é julgado como 'nenhuma preocupação', 'algumas preocupações' e 'preocupações graves', com exceção do domínio viés de publicação que é julgado como baixo risco, algumas preocupações e alto risco.

O limiar de diferença mínima clinicamente importante para a estimativa de efeito das comparações definido para os desfechos dicotômicos foi de um RR entre 0,8 e 1,25, e para os desfechos contínuos foram: ASDAS, DM entre -1,1 e 1,1 em uma escala de 0-10 de acordo com o European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR-2022 (28); BASFI, DM entre -0,6 e 0,6 em uma escala de 0-10, de acordo com Kviatkovsky et al., (2006)(55); SF-36, DM entre -2,5 e 2,5 em uma escala de 0-100, segundo o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e Strand e Singh (2008) (56,57). Estes limiares foram utilizados para embasar o julgamento da imprecisão, heterogeneidade e incoerência da análise da certeza da evidência realizada pelo CINEMA.

### 7.1.3 Análise de dados

A NMA (metanálise em rede) é uma das técnicas estatísticas existentes para comparação de três ou mais tecnologias incluindo, no mesmo modelo, evidências diretas e indiretas sendo usada, principalmente, quando a base de dados é oriunda de RS de ensaios clínicos. Com este método, é possível incorporar toda a evidência indireta obtida por meio de um comparador em comum. Este é o modelo adotado com evidências diretas disponíveis para os tratamentos ativos (citrato de tofacitinibe e os anti-TNFs disponíveis no SUS, isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) vs. placebo (comparador comum) e evidências indiretas entre os tratamentos ativos.

Os resultados sumários da NMA dos desfechos contínuos foram apresentados como DM (ICr95%), sendo o ASDAS e BASFI considerando uma escala de 0-10 cm e SF-36 uma escala de 0-100. Já os desfechos dicotômicos foram apresentados como RR com ICr 95%. Para os desfechos de eficácia, uma DM negativa para ASDAS e BASFI favorecem a intervenção e uma DM positiva para SF- 36 favorece a intervenção. Para os desfechos de eficácia dicotômicos (BASDAI50, ASAS20 e ASAS40), um RR>1 favorece a intervenção e para os desfechos de segurança (EAT, EAS e EAD), valores de RR<1 indicam um risco menor do evento no grupo de intervenção em relação com o grupo comparador.

Para a presente RS, a inconsistência foi definida como a discrepância estatística entre a evidência direta e a evidência indireta. Essa definição tem sido preconizada por metodologistas trabalhando no âmbito estatístico. No entanto, tal definição é diferente da empregada pelo sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), na qual a discrepância entre a evidência direta e a indireta é denominada de incoerência (63).

Quando possível, análises de sensibilidades foram realizadas utilizando a mudança bruta de médias em relação à linha de base ou o risco absoluto do grupo placebo como covariável em um modelo de metarregressão (64). Todos os modelos foram ajustados no software R versão 4.3.2 utilizando os pacotes meta, gtmc e coda. As estimativas foram obtidas por meio de simulações de Monte Carlo via Cadeias de Markov (utilizando o amostrador de Gibbs) de 4 cadeias independentes. Os resultados foram resumidos utilizando a mediana e os percentis 2,5 e 97,5 das distribuições a posteriori representando, respectivamente, estimativa pontual e intervalo de

credibilidade de 95%. Os resultados no cenário base são baseados em 60.000 simulações depois de um período de aquecimento de 5.000 interações e um espaçamento de 20 interações. Para as análises de sensibilidade, os resultados são baseados em 100.000 simulações depois de um período de aquecimento de 5.000 interações e um espaçamento de 80.000 interações .

## 7.2 RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS

A busca da literatura científica nas três bases de dados identificou um total de 5.104 referências, sendo 4.938 publicações e 166 registros de ensaios clínicos. Após remoção das duplicatas, 3.737 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1), das quais 141 foram selecionadas para leitura completa dos textos (fase 2); porém, 7 publicações não tiveram seus textos completos obtidos. Portanto, 134 publicações foram avaliadas para elegibilidade por textos completos (fase 2). Além dessas referências, foi obtida uma referência, via busca complementar, publicada após a data da busca; portanto, foi incluída como busca manual. Nesse sentido, ao final foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados (27 publicações) fluxograma de seleção(anexo 3).

Foram incluídos 18 ECR (22,68–84) (4.041 indivíduos elegíveis), com uma média de tamanho amostral por estudo de 177 indivíduos elegíveis. A média de idade dos indivíduos incluídos nos estudos foi de 39,06 anos, sendo que em média, 78,54% dos participantes eram homens. A média de tempo de diagnóstico foi de 9,97 anos. A média do ASDAS na linha de base foi de 3,8 e a média do BASDAI em uma escala de 0 a 10 foi de 6,29, considerando-se os estudos que apresentaram estes dados. Apenas um estudo que incluiu pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos biológicos para o tratamento da EA não apresentou resultados para o subgrupo de pacientes anti-TNF-nãive; porém, esta população não passou de 25% da amostra total analisada pelo estudo incluído (84).Em relação às comparações, apenas um ECR não teve o placebo como comparador, sendo comparado etanercepte vs. Infliximabe (74).

De uma maneira geral, os estudos recuperados e incluídos na RS avaliaram os seguintes medicamentos: 2 estudos para citrato de tofacitinibe, 5 para adalimumabe, 7 para etanercepte, 2

para golimumabe, 1 para certolizumabe pegol e 2 para infliximabe. Dos estudos incluídos, 7 avaliaram o desfecho ASDAS, 11 avaliaram o BASDAI50, 16 avaliaram o ASAS20, 13 estudos avaliaram o desfecho ASAS40, 16 avaliaram função pelo BASFI, 7 avaliaram QV pelo SF-36, 7 avaliaram EAT, 9 avaliaram EAS e 9 avaliaram EAD.

O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta RoB 2.0 para todos os desfechos dos ECR incluídos nesta RS (53). Nenhum estudo foi julgado como alto risco de viés para todos os desfechos avaliados, o que indica que os estudos apresentaram poucos vieses metodológicos. Todos os estudos que foram julgados como algumas preocupações apresentaram, como principal limitação, a não informação sobre o método de randomização e sigilo de alocação (avaliado pelo domínio 1 da ferramenta) e a não informação sobre a existência do registro de um protocolo do estudo (avaliado pelo domínio 5 da ferramenta). Abaixo está apresentada a síntese do julgamento do risco de viés por desfecho por estudo.

- a. Para o desfecho ASDAS, três estudos (72,77,84) foram julgados como baixo risco de viés e quatro (73,76,82,83) como algumas preocupações (quatro no domínio 1).
- b. Para o desfecho BASDAI50, quatro estudos (72,77,78,84) foram julgados como baixo risco de viés e sete (67,68,73,80–83) como algumas preocupações (seis no domínio 1 e dois no domínio 5).
- c. Para o desfecho ASAS20, quatro estudos (72,77,78,84) foram julgados como baixo risco de viés e 12 (22,68,70,71,73–75,79–83) apresentaram algumas preocupações (11 no domínio 1 e cinco no domínio 5).
- d. Para o desfecho ASAS 40, quatro (72,77,78,84) estudos foram julgados como baixo risco de viés e nove (68,69,73,74,79–83) como algumas preocupações (nove no domínio 1 e três no domínio 5).
- e. Para o desfecho BASFI, quatro estudos (72,77,78,84) foram julgados como baixo risco de viés e 12 (22,68–70,73–76,80–83) como algumas preocupações (11 no domínio 1 e cinco no domínio 5).
- f. Para o desfecho SF-36, três estudos (72,77,78) foram julgados como baixo risco de viés e quatro (68,81–83) como algumas preocupações (quatro no domínio 1).
- g. Para o desfecho EAT, três estudos (72,77,78) foram julgados como baixo risco de viés e quatro (69,73,81,82) como algumas preocupações (quatro no domínio 1 e dois no domínio 5).
- h. Para o desfecho EAS, três estudos (72,77,78) foram julgados como baixo risco de viés e seis (70,73,75,81–83) como algumas preocupações (cinco no domínio 1 e 3 no domínio 5).



- i. Para o desfecho de EAD, dois estudos (72,77) foram julgados como baixo risco e 7(70,74,75,80–83) como algumas preocupações (seis no domínio 1 e quatro no domínio 5)

### 7.2.1 Resultados principais por desfecho

#### ASDAS

Para o desfecho ASDAS, a NMA foi composta por sete ECRs (72,73,76,77,82–84) com 1.137 participantes analisados. É possível observar no Quadro 12 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores incorporados no SUS, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios, com exceção do adalimumabe que foi superior ao citrato de tofacitinibe na análise por modelo de efeitos fixos DM: 0,29 (ICr95%: 0,07; 0,52); porém, essa diferença entre adalimumabe e citrato de tofacitinibe não ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como: 1,1 unidades equivale a uma "melhora clinicamente importante", redução de pelo menos 2,0 unidades define uma "grande melhora" e um valor de ASDAS inferior a 1,3 é considerado "doença inativa").

QUADRO 5. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASDAS.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)
-		
Adalimumabe	<b>0,29 (0,07; 0,52)</b>	0,31 (-0,73; 1,38)
Certolizumabe 200mg	0,28 (-0,04; 0,61)	0,32 (-1,13; 1,76)
Certolizumabe 400mg	0,08 (-0,26; 0,42)	0,13 (-1,3; 1,56)
Etanercepte	0,23 (-0,33; 0,76)	0,28 (-1,2; 1,76)

Abreviações: DM, diferença média; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 38,07 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 29,49, indicando que o modelo de efeitos aleatórios é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho ASDAS. Os resultados de ranqueamento para o desfecho ASDAS segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no QUADRO 6. É possível observar que o etanercepte demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (30,60%) para o desfecho ASDAS; porém, há uma incerteza neste ranqueamento de melhor intervenção, visto que o certolizumabe 200mg está com probabilidades bem próxima do etanercepte (29,23%).

**QUADRO 6.** Resultados do ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o						Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	
ADA	23,30	28,53	24,75	16,45	6,78	0,18	2 (1-5)
CER 200	29,23	25,16	20,50	14,89	8,45	1,77	2 (1-5)
CER 400	11,58	18,32	20,03	24,13	22,73	3,21	4 (1-6)
ETA	30,60	17,53	16,62	16,19	16,33	2,73	3 (1-6)
PBO	0,00	0,03	0,33	1,58	7,64	90,43	6 (5-6)
TOF	5,28	10,43	17,78	26,75	38,06	1,69	4 (1-5)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## BASDAI50

**QUADRO 7.** Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Melhor	Probabilidade (%) de ser a						Ranking mediano (ICr95%)
		2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	3,25	7,13	17,88	32,69	29,56	9,50	0,00	4 (1-6)
CER 200	38,06	36,00	10,69	6,06	5,81	3,38	0,00	2 (1-6)
CER 400	37,19	37,94	9,00	6,81	5,31	3,75	0,00	2 (1-6)
ETA	5,44	6,19	17,88	24,88	26,31	19,31	0,00	4 (1-6)
GOL	15,44	11,25	39,44	19,19	11,06	3,63	0,00	3 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	7 (7-7)
TOF	0,63	1,50	5,13	10,38	21,94	60,44	0,00	6 (3-6)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## ASAS20

**QUADRO 8.** Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Melhor	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
		2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,94	11,06	23,31	30,81	20,69	9,25	3,94	0,00	4 (2-7)
CER 200	0,38	1,50	2,63	4,06	6,81	19,63	63,56	1,44	7 (3-7)
CER 400	1,88	5,69	7,69	9,44	17,31	42,69	15,19	0,13	6 (2-7)
ETA	0,88	24,25	31,88	24,13	12,56	5,00	1,31	0,00	3 (2-6)

GOL	14,88	38,06	20,00	13,94	8,06	3,56	1,50	0,00	2 (1-6)
INF	80,63	14,63	3,31	0,81	0,44	0,13	0,06	0,00	1 (1-3)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	1,5	98,44	8 (8-8)
TOF	0,44	4,81	11,19	16,81	34,13	19,69	12,94	0,00	5 (2-7)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## ASAS40

QUADRO 9. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	20,54	23,31	20,48	16,31	10,63	6,4	2,19	0,15	3 (1-6)
CER 200	6,08	10,08	9,65	11,48	14,29	20,44	22,52	5,46	5 (1-8)
CER 400	18,71	13,9	12,83	14,15	16,25	13,94	8,04	2,19	4 (1-7)
ETA	0,33	1,38	3,35	7,54	16,48	26,04	43,31	1,56	6 (3-7)
GOL	20,04	18,29	18,21	16,21	12,58	8,94	5,29	0,44	3 (1-7)
INF	16,88	16	18,06	17,04	15,08	11,88	4,44	0,63	3 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,04	0,06	0,42	1,50	8,81	89,17	8 (7-8)
TOF	17,42	17,04	17,38	17,21	14,27	10,88	5,40	0,42	3 (1-7)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## BASFI

QUADRO 10. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,69	4,43	14,84	28,59	28,03	15,76	7,66	0,01	5 (2-7)
CER 200	1,41	5,98	8,50	9,94	12,49	27,31	33,86	0,51	6 (2-7)
CER 400	1,39	7,21	8,56	9,91	11,79	26,64	33,99	0,51	6 (2-7)
ETA	6,40	51,53	22,40	10,61	5,74	2,49	0,84	0,00	2 (1-6)
GOL	3,49	21,48	32,30	20,10	13,49	6,29	2,86	0,00	3 (1-7)
INF	85,79	4,18	2,43	1,59	1,65	1,61	2,61	0,15	1 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,06	1,10	98,81	8 (8-8)
TOF	0,84	5,21	10,98	19,26	26,80	19,84	17,08	0,00	5 (2-7)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## SF-36

QUADRO 11. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	3,86	28,99	67,13	0,01	3 (1-3)
GOL	78,80	16,86	4,31	0,03	1 (1-3)
PBO	0,00	0,01	0,03	99,96	4 (4-4)
TOF	17,34	54,14	28,53	0,00	2 (1-3)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## EAT

QUADRO 12. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	
ADA	0,46	0,76	1,60	4,78	92,40	5 (3-5)
ETA	10,94	17,96	32,86	35,50	2,74	3 (1-4)
GOL	15,90	26,32	32,16	24,14	1,48	3 (1-4)
PBO	52,50	38,58	8,28	0,62	0,02	1 (1-3)
TOF	20,20	16,38	25,10	34,96	3,36	3 (1-5)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## EAS

QUADRO 13. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	
ADA	5,88	7,69	11,44	21,81	53,19	5 (1-5)

ETA	6,63	11,44	19,69	35,00	27,25	4 (1-5)
GOL	47,13	22,88	14,38	11,25	4,38	2 (1-5)
PBO	9,56	39,00	38,56	11,44	1,44	3 (1-4)
TOF	30,81	19,00	15,94	20,50	13,75	3 (1-5)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

## EAD

QUADRO 14. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	6,32	24,48	48,00	21,20	3 (1-4)
ETA	2,66	8,72	15,58	73,04	4 (1-4)
PBO	8,32	59,10	29,50	3,08	2 (1-4)
TOF	82,70	7,70	6,92	2,68	1 (1-4)

**Abreviações:** ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

### 7.3 Qualidade da evidência

#### ASDAS

Para o desfecho ASDAS, todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como certa da evidência muito baixa. A comparação direta 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, já que o domínio 'heterogeneidade' foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (-0,712 até 2,439) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante (definido previamente como um DM de 1,1). O domínio 'incoerência', também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

#### BASDAI50

Para o desfecho BASDAI50, a evidência mista de 'PBO versus TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, sendo que todas as evidências indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência. A comparação mista 'PBO vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, visto que o domínio 'incoerência' também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

Na comparação indireta de 'ADA vs. TOF', a certeza da evidência foi muito baixa, pois o domínio imprecisão apresentou grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR:1,226; IC95%:0,787-1,911) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre 0,8- 1,25). Além disso, o domínio 'incoerência', também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

#### ASAS20

Para o desfecho ASAS20, a evidência mista de 'PBO versus TOF' foi julgada como alta, .Na comparação indireta de 'ADA vs. TOF', a certeza da evidência foi muito baixa, pois a maior parte da evidência foi julgada como algumas preocupações para o risco de viés e a imprecisão apresentou grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR:1,046; IC95%:0,779-1,404) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre 0,8-1,25)

(21,54). As comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência, visto que o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo fato do estudo de Landewé et al., (2014) (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos e o domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que os intervalos de confiança das estimativas de efeito ('CER 200 vs. TOF': RR:0,813 [IC95%: 0,511-1,295]; 'CER 400 vs. TOF': RR: 0,919 [IC95%: 0,581-1,452]) ultrapassam o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés e o domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações pois os estudos que avaliaram o ETA apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos da ferramenta ROB-2 por não apresentar o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,131; IC95%:0,840-1,522) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante.

#### **ASAS40**

Para o desfecho ASAS40, a evidência mista da comparação 'PBO vs. TOF' foi julgada como alta certeza da evidência, já as comparações indiretas do 'TOF vs. CER 200', 'CER 400', 'ETA' e INF foram julgadas como muito baixa certeza da evidência, e 'GOL vs. TOF' como baixa certeza. As comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência visto que o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo estudo de Landewé et al. (2014) (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos e o domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que os intervalos de confiança das estimativas de efeito ('CER 200 vs. TOF': RR:0,749 [IC95%: 0,275-2,039]; 'CER 400 vs. TOF': RR: 0,937 [IC95%: 0,348-2,523]) ultrapassam o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre 0,8-1,25).

#### **BASFI**

Para o desfecho 'BASFI', a evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência e as evidências indiretas de 'ADA', 'CER 200', 'CER 400', 'ETA', 'GOL' e 'INF vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência. A comparação direta 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência). As



comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência porque o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo fato do estudo de Landewé et al., 2014 (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos e o domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que os intervalos de confiança das estimativas de efeito ('CER 200 vs. TOF': DM: 0,137 [IC95%: -0,922 até 1,196]; 'CER 400 vs. TOF': DM: 0,137 [IC95%: -0,943 até 1,217]) ultrapassam o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um DM entre -0,6 e 0,6). Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

A comparação indireta 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (DM: -0,238; IC95%: -1,006 até 0,530) ultrapassou o limite inferior do limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente. O domínio 'heterogeneidade' foi julgado como algumas preocupações, já que o intervalo de predição (-1,280 até 0,804) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

A comparação indireta 'INF vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao domínio 'viés dentro do estudo', visto que os estudos de Giardina et al., (2010) (74) que avaliou o 'INF' e o estudo Van der Heijde et al., (2017) (82) que avaliou o 'TOF', foram julgados como algumas preocupações para o risco de viés analisado pela ferramenta ROB-2. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência) (21,54).

### SF-36

A avaliação da certeza da evidência para o desfecho SF-36, a evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, visto que o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável, porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência. A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio heterogeneidade foi julgado como algumas preocupações, pois o intervalo de predição (-4,088 até 3,499) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções, e o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações pois o teste de interação desenho-

por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência). A evidência indireta de 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da DM: 0,921 (-1,370 até 3,212) ultrapassa o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (DM entre -2,5 e 2,5 em uma escala de 0-100). Além disso, a heterogeneidade foi julgada como algumas preocupações porque o intervalo de predição (-3,167 até 5,010) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante.

## EAT

Para os desfechos 'EAT' todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência. A evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, já que o IC95% do RR: 0,916 (0,734 até 1,114) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (RR entre 0,80 até 1,250). Além disso, o domínio heterogeneidade foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (0,563 até 1,492) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, pois o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, já que o IC95% do RR: 1,434 (0,923 até 2,228) ultrapassou o limite superior do superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante. Além disso, o domínio heterogeneidade foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (0,545 até 3,773) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações pois os estudos que avaliaram o 'ETA' apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos pela ferramenta ROB-2 que, por não apresentarem o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINEMA. A evidência indireta de 'GOL vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência porque o

domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 0,973 (0,742 até 1,277) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções.

## EAS

Para os desfechos EAS, todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência. A evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio risco de viés foi julgado como algumas preocupações, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações pela análise do risco de viés realizada pela ferramenta RoB 2. A imprecisão foi julgada como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 1,060 (0,158 até 7,099) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (RR entre 0,80 até 1,250) em ambas as direções. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum loop fechado de evidência).

A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio viés dentro do estudo foi julgado como algumas preocupações, já que a maior parte da evidência foi classificada com algumas preocupações pela ferramenta RoB 2. A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. A evidência indireta de 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, pois o domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 0,749 (0,075 até 7,434) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções.

## EAD

Para os desfechos EAD todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência. A evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio risco de viés foi julgado como algumas preocupações, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações pela análise do risco de viés realizada pela ferramenta RoB 2. A Imprecisão foi julgada como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 2,309 (0,333 até 16,018) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (RR entre 0,80 até 1,250) em ambas as direções. A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que o domínio viés dentro do estudo foi julgado como algumas preocupações, já que visto que a maior parte da evidência foi classificada algumas preocupações pela ferramenta RoB 2. O domínio Imprecisão foi

julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 2,880 (0,257 até 32,237) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante em ambas as direções. A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações, pois os estudos que avaliaram o 'ETA' apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos pela ferramenta ROB-2 que, por não apresentarem o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA.

A evidência indireta de 'INF vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 4,845 (0,041 até 556,117) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções.

#### *7.4 Síntese dos resultados*

A partir dos resultados apresentados anteriormente na RS com NMA e de forma resumida, os quadros abaixo sintetizam os resultados de eficácia, segurança e qualidade da evidência (CINeMA) do citrato de tofacitinibe vs. os MMCDs biológicos anti-TNFs disponibilizados no SUS de acordo com o PCDT da EA (isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol).

QUADRO 15.. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. adalimumabe em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINEMA)
Citrato de tofacitinibe vs. adalimumabe	ASDAS	<b>DM: 0,29 (0,07; 0,52)</b>	Favorece ADA	DM: 0,31 (-0,73; 1,38)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,80 (0,52; 1,30)	NS	RR: 0,81 (0,42; 1,58)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 0,93 (0,69; 1,23)	NS	RR: 0,93 (0,62; 1,40)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 0,92 (0,56; 1,49)	NS	RR: 0,93 (0,37; 2,32)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: 0,07 (-0,47; 0,59)	NS	DM: 0,13 (-0,67; 1,05)	NS	Muito baixa
	SF-36	DM: 0,46 (-1,26; 2,17)	NS	DM: 0,35 (-3,00; 3,43)	NS	Muito baixa
	EAT	RR: 0,69 (0,43; 1,07)	NS	RR: 0,69 (0,38; 1,33)	NS	Muito baixa
	EAS	RR: 0,41 (0,03; 4,23)	NS	RR: 0,45 (0,03; 5,96)	NS	Muito baixa
	EAD	RR: 0,17 (0,01; 2,28)	NS	RR: 0,17 (0,00; 2,75)	NS	Muito baixa

**Abreviações:** ASAS, *Spondylo Arthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; ADA, adalimumabe; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo.

QUADRO 16. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 200mg em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINEMA)
Citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe 200mg	ASDAS	DM: 0,28 (-0,04; 0,61)	NS	DM: 0,32 (-1,13; 1,76)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,52 (0,18; 1,22)	NS	RR: 0,51 (0,15; 1,48)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 1,22 (0,76; 1,95)	NS	RR: 1,23 (0,66; 2,19)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 1,34 (0,63; 2,74)	NS	RR: 1,31 (0,38; 4,48)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: -0,16 (-1,08; 0,77)	NS	DM: -0,14 (-1,46; 1,14)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR
	EAD	SR	SR	SR	SR	SR

**Abreviações:** ASAS, *Spondylo Arthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

QUADRO 17. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 400mg em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe 400mg	ASDAS	DM: 0,08 (-0,26; 0,42)	NS	DM: 0,13 (-1,3; 1,56)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,53 (0,19; 1,23)	NS	RR: 0,52 (0,16; 1,52)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 1,08 (0,66; 1,65)	NS	RR: 1,09 (0,59; 1,93)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 1,07 (0,50; 2,24)	NS	RR: 1,06 (0,31; 3,69)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: -0,15 (-1,1; 0,76)	NS	DM: -0,14 (-1,51; 1,2)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR
	EAD	SR	SR	SR	SR	SR

**Abreviações:** ASAS, Spondylo Arthritis International Society, ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; Risco relativo, RR; SR, sem resultado.

QUADRO 18. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. etanercepte em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparadores	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. etanercepte	ASDAS	DM: 0,23 (-0,33; 0,76)	NS	DM: 0,28 (-1,2; 1,76)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,82 (0,49; 1,41)	NS	RR: 0,83 (0,39; 1,76)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 0,88 (0,66; 1,19)	NS	RR: 0,87 (0,58; 1,27)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 1,51 (0,90; 2,45)	NS	RR: 1,57 (0,62; 3,87)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: 0,39 (-0,26; 1,03)	NS	DM: 0,42 (-0,52; 1,39)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	RR: 0,99 (0,75; 1,32)	SR	RR: 1,01 (0,67; 1,58)	NS	Muito baixa
	EAS	RR: 0,59 (0,07; 4,70)	SR	RR: 0,59 (0,05; 6,04)	NS	Muito baixa
	EAD	RR: 0,06 (0,00; 1,07)	SR	RR: 0,06 (0,00; 1,61)	NS	Muito baixa

**Abreviações:** ASAS, Spondylo Arthritis International Society, ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

QUADRO 19. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. golimumabe em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparadores	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. golimumabe	ASDAS	SR	SR	SR	SR	SR
	BASDAI50	RR: 0,70 (0,40; 1,19)	NS	RR: 0,70 (0,31; 1,44)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 0,83 (0,57; 1,17)	NS	RR: 0,83 (0,51; 1,32)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 0,98 (0,52; 1,68)	NS	RR: 0,96 (0,33; 2,75)	NS	Baixa
	BASFI	DM: 0,23 (-0,36; 0,8)	NS	DM: 0,24 (-0,74; 1,23)	NS	Muito baixa
	SF-36	DM: -0,91 (-2,94; 1,09)	NS	DM: -0,94 (-4,51; 2,58)	NS	Muito baixa
	EAT	RR: 1,02 (0,78; 1,35)	NS	RR: 1,04 (0,62; 1,81)	NS	Muito baixa
	EAS	RR: 1,36 (0,13; 10,68)	NS	RR: 1,33 (0,09; 18,12)	NS	Muito baixa
	EAD	SR	SR	SR	SR	SR

**Abreviações:** ASAS, Spondylo Arthritis International Society, ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

QUADRO 20. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. infliximabe em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparadores	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. infliximabe	ASDAS	SR	SR	SR	SR	SR
	BASDAI50	SR	SR	SR	SR	SR
	ASAS20	<b>RR: 0,67 (0,44; 0,96)</b>	Favorece INF	0,66 (0,39; 1,07)	NS	Baixa
	ASAS40	RR: 1,01 (0,55; 1,70)	NS	RR: 1,02 (0,35; 2,94)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: 1,47 (-0,42; 3,37)	NS	DM: 1,57 (-0,65; 3,67)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR

**Abreviações:** ASAS, Spondylo Arthritis International Society, ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.



## 7.5 Avaliação crítica

A fragilidade do estudo se dá ao fato de não haver boas evidências diretas de maneira que o demandante se utiliza do mecanismo denominado metá-análise em rede para conseguir comparar a tecnologia em questão com aquelas demandadas no SUS anteriormente. Assim, o presente documento realizou uma síntese quantitativa abrangente para comparar os benefícios (eficácia) e os riscos (segurança) de um inibidor da família de enzimas Janus-quinase (citrato de tofacitinibe) com todos os MMCDs biológicos preconizados no PCDT da EA para o tratamento de primeira linha com biológicos, após a falha ao tratamento prévio com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (18).

Ao todo, foram incluídos 18 ECRs (22,68–84) envolvendo 4.041 participantes elegíveis, com uma média de idade de 39,06 anos, sendo que do total, 78,54% eram do sexo masculino. Todos os ECRs tiveram o placebo como comparador, exceto o ECR conduzido para avaliar, diretamente, a eficácia e segurança do etanercepte vs. Infliximabe (74).

Em termos de eficácia, as seis intervenções examinadas (citrato de tofacitinibe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) apresentaram resultados semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários, tais como: atividade da doença (BASDAI50), mensuração da melhora do tratamento (ASAS40), melhora da função física (BASFI) e QV (SF-36). Ou seja, as diferenças entre as seis tecnologias para esses desfechos não são estatisticamente significantes. Tais resultados foram também demonstrados na análise de sensibilidade ajustada por placebo por modelos fixos e aleatórios.

Todavia para o desfecho ASDAS, os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significantes com exceção ao adalimumabe, que apresentou um resultado estaticamente significativo nesta comparação (DM: 0,29; IC95%: 0,07; 0,52). Tais achados são corroborados pelas evidências de mundo real dos dados disseminados pelo DATASUS, sendo que além de ter o maior market share no SUS, o adalimumabe possui a maior persistência terapêutica entre todos os MMCDs biológicos (45,99 meses; IC95%: 43,99 – 48,00). Todavia, os resultados da NMA precisam ser considerados com cautela, pois apesar do adalimumabe ter sido superior ao citrato de tofacitinibe neste desfecho, segundo os resultados da NMA, é possível observar que a certeza da evidência é muito baixa.

Já para o desfecho ASAS20, os achados da NMA não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o citrato de tofacitinibe e os demais comparadores, com exceção ao infliximabe que apresentou um resultado estaticamente significativo nesta comparação no modelo de efeito fixo (RR: 0,67; IC95%: 0,44; 0,96). Apesar do resultado ser favorável ao infliximabe em comparação ao citrato de tofacitinibe, esses achados têm baixa confiança de acordo com a análise da certeza da evidência.

É importante destacar que o BASDAI50 é um dos indicadores clínicos mais relevantes nas avaliações da EA, sendo que, na falta do desfecho ASDAS, o BASDAI50 deve ser utilizado (85). Do ponto de vista dos achados, os resultados da comparação do citrato de tofacitinibe entre todos os comparadores em todos os modelos da

NMA não foram estatisticamente significantes para esse desfecho. Porém, na análise de sensibilidade por ajuste posológico, o infliximabe mostrou um resultado estatisticamente significativo no modelo de efeito fixo (RR: 0,32; IC95%: 0,07; 0,90) na análise de sensibilidade desta comparação;

Tomando como base as evidências de mundo real dos dados disseminados pelo DATASUS, pode-se observar que o infliximabe é o medicamento com a menor persistência terapêutica entre todos os MMCDs biológicos do PCDT da EA (18), sendo que, em partes, tais achados podem ser explicados pela via de administração do produto. Segundo a bula e o PCDT da EA publicado pelo Ministério da Saúde, o infliximabe deve ser administrado por via intravenosa em serviço especializado, em detrimento, por exemplo, da administração subcutânea do adalimumabe e golimumabe, que representam 60% dos pacientes em tratamento com MMCDs biológicos anti TNF-alfa atualmente no SUS. Assim, o paciente tratado com infliximabe precisa passar pela infusão endovenosa por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 6 a 8 semanas. Ao levar em consideração a forma de administração do infliximabe, entende-se que essa seria uma das principais motivações para seu tempo até a falha ser o menor entre os MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS (34 meses; IC95%: 31,04-39,95) (86). Em outras palavras, mesmo com resultados estatisticamente significantes para os desfechos BASDAI50 e ASAS20 no modelo de efeitos fixos da NMA em relação ao citrato de tofacitinibe, os resultados em mundo real mostram que o infliximabe possui um market share de apenas 10% dos pacientes com EA ativa tratados com MMCDs biológicos, além de possuir o menor tempo de uso até a primeira falha terapêutica na coorte retrospectiva de 11 anos no SUS.

Do ponto de vista da segurança, os resultados para os desfechos EAT, EAS e EAD apontaram que o citrato de tofacitinibe é um tratamento seguro para a população de adultos com EA ativa, não apresentando diferença estatisticamente significativa em relação a todos os MMCDs biológicos incluídos na RS com NMA, independente do modelo adotado (fixo ou aleatório).

Outro aspecto é o fato de que o citrato de tofacitinibe é o único medicamento alvo-específico indicado no tratamento da EA ativa com administração por via oral. Do ponto de vista da implementação, esse aspecto ganha relevância em um contexto no qual não foram observadas grandes magnitudes de efeito para os desfechos primários e secundários, em nenhum dos comparadores vs. citrato de tofacitinibe ou entre os próprios medicamentos do SUS.

O presente documento possui algumas limitações, tais como:

1) Vários estudos não disponibilizaram as médias e os DPs. Nesse sentido, para obtenção dos dados faltantes, foram realizadas imputações matemáticas pelas estratégias demonstrada na subseção 3.6 de métodos, podendo ser considerada uma limitação;

2) Por mais que a diretriz da Cochrane (88) e a do Ministério da Saúde de RS com NMA (37) tratem da ampliação de estudos e comparadores fora da pergunta de pesquisa para diminuir as imprecisões nas NMAs, parece ainda que o método não está totalmente sedimentado entre os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Nesse sentido, não foram adicionados outros MMCDs biológicos registrados na Anvisa, mas que não

incorporados no SUS;

3) Não foi possível avaliar a incoerência na NMA entre a evidência direta e indireta para o desfecho BASFI, SF-36, EAT, EAS e EAD;

4) Apesar de ter permitida a inclusão de estudos que incluíram somente pacientes naïve de MMCDs biológicos, decidiu-se incluir um único estudo envolvendo pacientes tratados previamente com MMCDs biológicos sem a apresentação dos resultados para o subgrupo de pacientes anti-TNF-naïve, porque a população não passou de 25% da amostra total analisada (84).

Em contrapartida, a presente RS com NMA apresenta os seguintes pontos fortes:

1) os achados ocorrem no contexto em que, além da busca sensível na literatura, a RS com NMA foi conduzida por meio de processo rigoroso durante toda a revisão, incluindo a seleção dos estudos e a extração de dados realizados por dois avaliadores independentes;

2) a RS seguiu as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de RS de ECR;

3) de forma adicional, por meio da presente RS, foi possível a avaliação dos principais desfechos clínicos relevantes para EA, sendo que todo o processo metodológico e resultados foram detalhados de forma transparente, inclusive os cutoffs clínicos;

4) foram realizadas análises de sensibilidades na NMA com ajuste por placebo e por ajustes posológicos do infliximabe para explorar os cenários de incerteza da evidência;

5) apesar das limitações apontadas anteriormente, os achados dessa RS com NMA são robustos e reduzem a incerteza da tomada de decisão do Comitê de Medicamentos da Conitec para a incorporação do citrato de tofacitinibe no contexto do PCDT de EA no SUS.

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 8.1 Avaliação econômica

Os achados da RS com NMA demonstram que, de uma maneira geral, o citrato de tofacitinibe e os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNFs disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) são semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários avaliados. Para esses achados, a qualidade da evidência foi julgada como muito baixa para a maioria das comparações da NMA.

**QUADRO 21-. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica**

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCDs sintéticos (sulfassalazina e metotrexato)	adequado
<b>Perspectiva da avaliação</b>	Sistema Único de Saúde	adequado
<b>Intervenção</b>	Citrato de tofacitinibe	adequado
<b>Comparadores</b>	Adalimumabe Certolizumabe pegol 200mg Etanercepte Golimumabe Infliximabe	adequado
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano	incerto
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica	
<b>Desfechos</b>	Econômicos (custo direto do tratamento da espondilite anquilosante com a intervenção e comparadores)	adequado
<b>Estimativa dos custos</b>	Médicos diretos com a aquisição dos medicamentos para tratamento da espondilite anquilosante (intervenção e comparadores)	adequado
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)	adequado
<b>Tipo de modelo</b>	Análise de Custo-Minimização	incerto
<b>Análise de sensibilidade</b>	Não se aplica	inadequado
<b>Premissas do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ A intervenção e os comparadores apresentam equivalência em termos de eficácia e segurança, considerando-se os resultados da RS com NMA discutida nos capítulos 3 e 4.</li><li>▪ Não foram considerados os custos da administração endovenosa do certolizumabe e infliximabe.</li><li>▪ Não foram considerados os custos de tratamento a partir do segundo ano dos medicamentos que possuem dose de ataque apenas no primeiro ano de tratamento (certolizumabe e infliximabe). Esses custos estão considerados na análise de impacto orçamentário (capítulos 8 e 9).</li><li>▪ O secuquinumabe (MMCD biológico da classe dos anti-IL17) não foi incluída na ACM porque ele está incorporado no PCDT da EA do Ministério da Saúde somente após a falha dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa. Esse custo está considerado na análise de impacto orçamentário (capítulos 8 e 9).</li></ul>	

Assim, a partir dessas evidências clínicas, foi conduzida uma análise de custo- minimização (ACM) para avaliar os custos diretos do uso do citrato de tofacitinibe em comparação aos MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). O modelo foi desenvolvido seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93) e da checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report da ISPOR (94). Para isso, foi elaborada uma ACM no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) em uma planilha padronizada. O QUADRO 21 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

## 8.2 Métodos

### 8.2.1 População-alvo

Para estimar a população-alvo, foram utilizados os dados disseminados pelo DATASUS, ou seja, pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato). Nesse sentido, como a maioria dos pacientes da coorte retrospectiva de 11 anos foi composta de homens, foi usado um paciente do sexo masculino com 70kg e uma idade média de 42,05 (13,21) para simular o custo anual de tratamento.

### 8.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (CEAF), sob coordenação nacional do Ministério da Saúde.

### 8.2.3 Comparadores

Os comparadores são os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa disponíveis no SUS para o tratamento da EA ativa, cujo algoritmo de tratamento está definido no PCDT da doença publicado pelo Ministério da Saúde (18), sendo eles:

- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada 2 semanas (18);
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (ou 25 mg, via subcutânea, duas vezes por semana) (18);
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas (18);
- Certolizumabe pegol: dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após a fase de indução, a dose é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 6 a 8 semanas (18).

#### **8.2.4 Horizonte temporal e Taxa de desconto**

Considerou-se um horizonte temporal de um ano no modelo, sendo este horizonte considerado suficiente para avaliar as variações de custo entre a intervenção e os comparadores, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93). Não foi aplicada taxa de desconto, pois de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93), a taxa de desconto é somente utilizada em análises com horizonte temporal superior a um ano.

#### **8.2.5 Desfechos**

Considerando-se que os resultados da RS com NMA apresentados e discutidas nos capítulos 3 e 4 não mostraram diferenças estatisticamente significantes para os desfechos clinicamente relevantes nas avaliações em EA ativa, o modelo considerou apenas desfechos econômicos, isto é, custos diretos relacionados ao tratamento da doença com a intervenção e os comparadores.

#### **8.2.6 Modelo econômico**

Considerando que os achados da RS com NMA demonstram que, de uma maneira geral, o citrato de tofacitinibe e os MMCDs biológicos a classe dos anti TNF-alfa disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) são semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários avaliados. Adicionalmente, cumpre informar que a ACM (95–98) tem sido utilizada pela Conitec para a avaliação de MMCDs biológicos anti TNF-alfa para o tratamento da EA ativa, como ocorreu nos últimos processos de avaliação do certolizumabe, golimumabe e secuquinumabe. Ou seja, os últimos medicamentos entrantes no PCDT de EA foram avaliados por meio de uma ACM.

### **8.3 Dados de custo**

#### **8.3.1 Preço para incorporação do citrato de tofacitinibe**

O preço proposto para a incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg está apresentado no Quadro 37. Trata-se do mesmo preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde por meio do contrato nº 170/2023 referente à última aquisição centralizada do medicamento, via Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS), para viabilizar o acesso ao tratamento dos pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e retocolite ulcerativa atendidos no âmbito do CEAF. Para fins de comparação, o QUADRO 22 também mostra os preços unitários aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se

a lista de preços divulgada em março de 2024. Conforme a chamada nº 12, de 13 de junho de 2022, o citrato de tofacitinibe é parte integrante de um projeto de transferência tecnológica da Pfizer Brasil Ltda para o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), com o objetivo de proporcionar autonomia ao país na produção desse medicamento que já está incorporado no SUS para o tratamento da artrite reumatoide (99), artrite psoriásica (100) e retocolite ulcerativa (101).

QUADRO 22. Proposta de preço para incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg.

Medicamento	Apresentação	Preços unitários*		
		PF18%	PMVG18%	Preço para incorporação
Citrato de tofacitinibe 5mg	Comprimido 5mg	R\$ 122,65	R\$ 96,24	<b>R\$ 14,34</b>

**Legenda:** PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, considerando-se a aplicação de 21,53% sobre o Preço Fábrica publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em março de 2024. \*Preço contém todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins). (atualizada em 19/09/24)

### 8.3.2 Custo de tratamento do citrato de tofacitinibe e dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS

Para a presente avaliação econômica, foram considerados os custos diretos do tratamento da EA ativa a partir dos preços de aquisição dos medicamentos inseridos no modelo (intervenção e comparadores). Assim, para o custo de tratamento da EA ativa com o citrato de tofacitinibe, considerou-se o preço proposto para a incorporação, conforme mostrado no QUADRO 22. Para os comparadores, foram considerados os preços de aquisição praticados pelo Ministério da Saúde por meio do DLOG/SE/MS (todos os medicamentos são adquiridos de forma centralizada no âmbito do CEAF) e registrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). O modelo considerou o último preço praticado e registrado no BPS para cada medicamento, no período de 01 de novembro de 2021 a 19 de setembro de 2024.

Os cálculos dos custos anuais de tratamento da EA ativa com a intervenção e comparadores foram realizados por meio da multiplicação do preço unitário pelas posologias de cada um dos medicamentos, considerando as recomendações de dose definidas no PCDT da EA publicado em 2018 pelo Ministério da Saúde (18) e um período de 365 dias. Como a posologia do infliximabe é dependente do peso, considerou-se um peso médio de 70kg por pessoa do sexo masculino.

Para a presente ACM, não foram realizadas análises de sensibilidade, pois as aquisições dos medicamentos são feitas de forma centralizada (CEAF) pelo DLOG/SE/MS. Logo, os custos de aquisição do citrato de tofacitinibe e dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS não vão sofrer variação. Nesse sentido, a seguir, apenas o caso-base foi apresentado nos resultados da ACM.

## 8.4 RESULTADOS



#### 8.4.1 Caso-base

Considerando-se as posologias e os preços unitários de cada um dos medicamentos, calculou-se o custo anual de tratamento por paciente diagnosticado com EA ativa e que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Assim, o QUADRO 23 mostra os custos de tratamento para cada comparador, enquanto o QUADRO 24 mostra o resultado da ACM entre os tratamentos avaliados.

Pode-se observar que o citrato de tofacitinibe apresenta o segundo menor custos mensal e anual de tratamento da EA ativa quando comparado com os MMCDs biológicos da classe dos com anti TNF-alfa disponíveis no SUS. Assim, um paciente com EA ativa que não respondeu adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais e que receber o tratamento com citrato de tofacitinibe terá o segundo menor custo anual entre todos os comparadores, sendo de - R\$ 418,19 com adalimumabe, -R\$ 1.504,44 com golimumabe, - R\$ 5.116,28 com certolizumabe 200mg e - R\$ 9.321,34 com infliximabe, com exceção do etanercepte (do mesmo fabricante), que conforme aquisição realizada pelo Dlog em 25 de junho de 2024, seu valor foi de R\$145,52 e seu resultado comparativo foi mais econômico em R\$2.736,97 no ano.

QUADRO 23-Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, no primeiro ano de tratamento.

Fármaco	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento (indução)	Custo de tratamento (semanal)	Custo de tratamento - Manutenção (mensal)	Unidades por mês (indução)	Unidades por mês (manutenção)	Custo de tratamento anual (ano 1)
Citrato de tofacitinibe	Comprimido 5mg, embalagem com 60	10mg/dia	R\$ 14,34	-	R\$ 200,76	R\$ 860,40	-	60,00	R\$ 10.324,80
Adalimumabe	Seringa preenchida 100mg com 0,4ml, embalagem com 2	40mg em semanas alternadas	R\$ 412,06	-	R\$ 206,03	R\$ 895,25	-	2,17	R\$ 10.742,99
Golimumabe	Seringa preenchida 50mg com 0,5ml, embalagem com 1	50mg/mês	R\$ 985,77	-	R\$ 226,86	R\$ 985,77	-	1,00	R\$ 11.829,24
<b>Etanercepte*</b>	<b>Seringa preenchida 50mg com 1ml, embalagem com 4</b>	<b>50mg/semana</b>	<b>R\$ 145,52</b>	-	<b>R\$ 145,52</b>	<b>R\$632,32</b>	-	<b>4,35</b>	<b>R\$ 7.587,83</b>
Certolizumabe	Seringa 200mg com 1ml, embalagem com 2	Dose inicial: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 Dose manutenção: 400mg a cada 4 semanas	R\$ 513,48	R\$ 3.080,88	R\$ 256,74	R\$ 1.115,60	6,00	2,17	R\$ 15.441,08
Infliximabe	Frasco-Ampola 10mg com 10ml, embalagem com 1	5mg/kg dose inicial, seguido de doses em 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e em seguida intervalos de 6 a 8 semanas.	R\$ 658,99	R\$ 6.919,40	R\$ 288,31	R\$ 1.252,77	10,50	1,90	R\$ 19.646,14

**Fonte:** Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de novembro de 2021 a 19 de setembro de 2024, com busca realizada no dia 19/09/24.

**\*valor atualizado**

QUADRO 24- Resultado da avaliação econômica do tipo custo-minimização.

Tratamento	Custo de tratamento anual	Diferença do custo de tratamento anual por paciente – citrato de tofacitinibe vs comparadores
Citrato de tofacitinibe	R\$ 10.324,80	-
Adalimumabe	R\$ 10.742,99	-R\$ 418,19
Golimumabe	R\$ 11.829,24	-R\$ 4.144,84
<b>Etanercepte</b>	<b>R\$ 7.587,83</b>	<b>R\$2.736,97</b>
Certolizumabe 200mg	R\$ 15.441,08	-R\$ 5.116,28
Infliximabe	R\$ 19.646,14	-R\$ 9.321,34

## 8.5 Discussão e Avaliação Crítica

Os achados da RS com NMA demonstram que, em termos de eficácia e segurança, as seis intervenções examinadas apresentaram resultados semelhantes (sem diferença estatisticamente significativa) para a maioria dos desfechos primários e secundários de atividade da doença (BASDAI50), mensuração da melhora do tratamento (ASAS40), melhora da função física (BASFI), QV (SF-36) e perfil de EA (EAT, EAS, EAD). As únicas diferenças estatisticamente significantes nas comparações indiretas com o citrato de tofacitinibe ocorreram com adalimumabe para o desfecho ASDAS (NMA de efeito fixo) e infliximabe para os desfechos ASAS20 (NMA de efeito fixo). Assim, a empresa decidiu pela utilização de uma análise de custo-minimização, uma vez que os desfechos apresentados possuem resultados semelhantes. Tal utilização todavia gera um grau de incerteza, uma vez que é preconizado a utilização de análises de custo-efetividade ou custo-utilidade visando gerar melhor comparabilidade e minimizar incertezas econômicas.

Nesse sentido, os resultados da ACM mostraram que o citrato de tofacitinibe apresenta o segundo menor custo de tratamento por pacientes por ano (R\$ 10.324,80) em comparação ao adalimumabe (R\$ 10.742,99), golimumabe (R\$ 11.829,24), etanercepte (R\$7587,53), certolizumabe 200mg (R\$ 15.441,08) e infliximabe (R\$ 19.646,14). Esses resultados são relevantes porque, além de manter o padrão de eficácia e segurança dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa no tratamento da EA ativa, o citrato de tofacitinibe reduz o custo de tratamento por paciente em um cenário em que, do total de pacientes tratados com MMCDs biológicos anti TNF-alfa (excluindo-se o secuquinumabe que é indicado somente na falha aos anti-TNF-alfa) no SUS, 55% deles são tratados com golimumabe (22%), etanercepte (14%), infliximabe (11%) e certolizumabe (9%).

Adicionalmente, como os pacientes irão apresentar falha ao tratamento com os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa em algum momento do curso da doença, por se tratar de um medicamento oral com mecanismo de ação diferente, o citrato de tofacitinibe pode contribuir com a mitigação das falhas terapêuticas encontradas com tais medicamentos biológicos. Esse fato é importante porque o infliximabe (34,00; IC95%: 31,04-39,95) e o etanercepte (42,97; IC95%: 38,01-48,00) apresentam o menor tempo, em meses, até a primeira falha terapêutica e, somados, representam 25% dos pacientes tratados com MMCDs biológicos anti-TNF-alfa no SUS.

É importante ressaltar que, como o infliximabe e o certolizumabe devem ser administrados por via endovenosa, as suas aplicações geram a necessidade de utilização de serviço especializado em saúde, demandando recursos adicionais do SUS, em relação aos demais medicamentos que são administrados pela via subcutânea ou via oral, no caso do citrato de tofacitinibe. Essa é a uma limitação desta ACM, visto que tais custos de administração não foram considerados no modelo.

Também o demandante apresenta uma justificativa para a não realização de análise de sensibilidade, entretanto a ausência de parâmetros de variação aumentam a incerteza na tomada de decisão.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 9.1 Métodos

Foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (102). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do CHEERS Task Force Report da ISPOR para avaliações econômicas (94), conforme mostrado no QUADRO 25.

**QUADRO 25.** Características da análise de impacto orçamentário do tofacitinibe para tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos.

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato)
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Citrato de tofacitinibe
<b>Comparadores</b>	Adalimumabe Certolizumabe 200mg Etanercepte Golimumabe Infliximabe
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa dos custos</b>	Médicos diretos com a aquisição dos medicamentos para tratamento da espondilite anquilosante (intervenção e comparadores)
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Tipo de modelo</b>	Coorte estática em Excel
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises por cenários considerando as variações nos <i>market shares</i>

<b>Premissas do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A população elegível com EA foi definida a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, sendo que, como só há dados disponíveis até dezembro de 2023, os anos subsequentes (2024 até 2029) foram projetados com a função planilha de previsão do Excel, com suavização exponencial.</li> <li>▪ Pacientes que falham a primeira linha de tratamento iniciam uma segunda linha; porém, não foram consideradas linhas subsequentes de tratamento (p.e., terceira linha).</li> <li>▪ O tempo até falha e o <i>market shares</i> dos tratamentos já incorporados no SUS (1ª e 2ª linha) foram calculados com base nos dados disseminados pelo DATASUS.</li> <li>▪ A difusão do citrato de tofacitinibe ao longo do horizonte temporal foi estimada a partir do <i>market share</i> dos MMCDs biológicos anti-TNF alfa disseminados pelo DATASUS.</li> <li>▪ Como não há dados sobre a falha terapêutica do citrato do tofacitinibe no tratamento da EA no SUS e nem o perfil de utilização dos tratamentos após a falha, foram adotados os mesmos parâmetros da coorte retrospectiva de pacientes tratados com adalimumabe a partir dos dados disseminados pelo DATASUS.</li> </ul>
----------------------------	--

### 9.1.1 População-elegível

Para estimar a população-elegível, foram usados os dados disseminados pelo DATASUS, ou seja, a coorte hipotética da AIO é composta pela maioria de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfasalazina e o metotrexato), sendo 54% de homens e com uma idade média de 42,05 (13,21).

A partir dos dados disseminados pelo DATASUS, foi verificada a quantidade de pacientes únicos que utilizou algum dos comparadores de interesse (adalimumabe, certolizumabe pegol 200mg, etanercepte, golimumabe e infliximabe), no período entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023, ou seja, uma coorte retrospectiva de 11 anos. Para a projeção da população elegível para o ano de 2024, e, posteriormente, 2025 a 2029, período de interesse desta AIO, foi utilizado o método de regressão linear com suavização exponencial.

QUADRO 26. Previsão de número de pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.

Ano	Total de casos novos	IC95% limite inferior	IC95% limite superior	Origem dos dados
2013	3.924	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2014	3.980	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2015	4.161	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2016	4.313	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2017	5.038	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2018	5.009	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2019	5.223	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2020	5.101	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2021	6.649	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)

2022	6.925	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2023	7.393	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2024	7.427	-	-	Projetado com regressão linear*
<b>População elegível considerada no modelo</b>				
2025	7.775	7.334	8.215	Projetado com regressão linear*
2026	8.122	7.669	8.575	Projetado com regressão linear*
2027	8.469	8.003	8.935	Projetado com regressão linear*
2028	8.817	8.338	9.295	Projetado com regressão linear*
2029	9.164	8.673	9.655	Projetado com regressão linear*

**Abreviações:** IC95%, intervalo de confiança de 95%; DATASUS, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.

\*Valores projetados com suavização exponencial. Disponível em: <https://support.microsoft.com/pt-br/office/previs%C3%A3o-ets- fun%C3%A7%C3%A3o-previs%C3%A3o-ets-15389b8b-677e-4fbd-bd95-21d464333f41>. Acesso em: 29/03/2024.

### **Comparadores**

Os comparadores são os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS para o tratamento da EA ativa, cujo algoritmo de tratamento está definido no PCDT da doença publicado pelo Ministério da Saúde (18), sendo eles:

- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada 2 semanas (18);
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (ou 25 mg, via subcutânea, duas vezes por semana) (18);
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas (18);
- Certolizumabe pegol: dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após a fase de indução, a dose é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 6 a 8 semanas (18).

### **Horizonte temporal**

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde (102), o horizonte temporal da análise é de cinco anos.

### **Participação de mercado (*market share*)**

Com base nas participações de mercado (*market shares*) dos MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa reais extraídas dos dados disseminados pelo DATASUS no período de 2013 a 2023, foram estimadas as projeções de *market share* para cada um desses medicamentos biológicos, para o ano de 2025 até 2029, para os cenários sem o citrato de tofacitinibe (QUADRO 27) e com esse medicamento (QUADRO 29).

Em ambos os cenários, os ajustes nas previsões de uso dos medicamentos para o período de 2025 até 2029 foram determinados com base nos dados disseminados pelo DATASUS, para o cenário sem o citrato de tofacitinibe e para o cenário com citrato de tofacitinibe. Ao analisar o período compreendido entre os anos de 2013 e 2023, evidencia-se uma tendência de queda no percentual de uso do adalimumabe e etanercepte na ordem de 1,75% e do infliximabe na ordem de 0,50%. Em contrapartida, observa-se um aumento de 2,00% na participação de uso do golimumabe e certolizumabe pegol 200mg no período de 2018 (ano da incorporação do golimumabe no SUS) a 2023 (QUADRO 28).

De posse desses dados, para o período compreendido entre 2025 e 2029, o modelo considerou esses percentuais de queda de uso (no caso do adalimumabe e etanercepte) e aumento (no caso do golimumabe e certolizumabe pegol 200mg) no cenário sem citrato de tofacitinibe (QUADRO 28). No cenário com o citrato de tofacitinibe, o modelo considera um aumento de 0,5% ao ano na queda percentual de participação do adalimumabe e etanercepte e queda de 0,5% ao ano do aumento percentual da participação de uso do golimumabe e certolizumabe pegol 200mg conforme mostrado no QUADRO 30. Foi estabelecida uma projeção de uso de 4,00% ao ano para o citrato de tofacitinibe, no cenário no qual a tecnologia é incorporada, ou seja, 4% no primeiro ano, chegando a 20% no quinto ano do modelo.

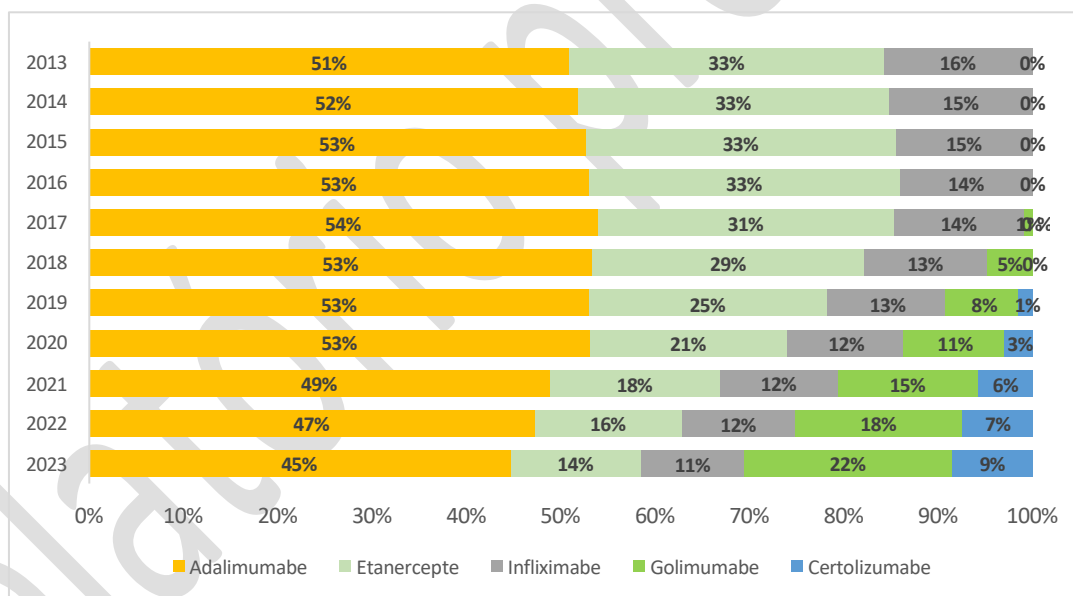


Figura 1. Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.



QUADRO 27. Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário sem o citrato de tofacitinibe.

Ano	Adalimumabe		Etanercepte		Infliximabe		Golimumabe		Certolizumabe 200mg		Origem dos dados
	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	
2013	5204	50,92%	3404	33,31%	1612	15,77%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2014	6486	51,82%	4124	32,95%	1906	15,23%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2015	8004	52,67%	4983	32,79%	2209	14,54%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2016	9393	52,95%	5856	33,01%	2491	14,04%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2017	11155	53,94%	6483	31,35%	2859	13,82%	183	0,88%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2018	12173	53,38%	6549	28,72%	2988	13,10%	1096	4,81%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2019	13092	53,02%	6206	25,13%	3105	12,58%	1920	7,78%	368	1,49%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2020	13884	53,14%	5427	20,77%	3232	12,37%	2784	10,65%	802	3,07%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2021	14526	48,84%	5373	18,06%	3694	12,42%	4430	14,89%	1721	5,79%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2022	15412	47,23%	5094	15,61%	3908	11,98%	5787	17,74%	2429	7,44%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2023	15545	44,63%	4835	13,88%	3805	10,92%	7655	21,98%	2989	8,58%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2024		42,88%		12,13%		10,42%		23,98%		10,58%	Projeções
2025		41,13%		10,38%		9,92%		25,98%		12,58%	Projeções
2026		39,38%		8,63%		9,42%		27,98%		14,58%	Projeções
2027		37,63%		6,88%		8,92%		29,98%		16,58%	Projeções
2028		35,88%		5,13%		8,42%		31,98%		18,58%	Projeções
2029		34,13%		3,38%		7,92%		33,98%		20,58%	Projeções

QUADRO 28. Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário sem o citrato de tofacitinibe.

Tecnologia	Percentual de uso ano a ano sem citrato de tofacitinibe (%)
Adalimumabe	-1,75%
Etanercepte	-1,75%
Infliximabe	-0,50%
Golimumabe	2,00%
Certolizumabe 200mg	2,00%

QUADRO 29. Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário com o citrato de tofacitinibe.

Ano	Adalimumabe		Etanercepte		Infliximabe		Golimumabe		Certolizumabe 200mg		Citrato de tofacitinibe		Origem dos dados
	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	
2013	5204	50,92%	3404	33,31%	1612	15,77%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2014	6486	51,82%	4124	32,95%	1906	15,23%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2015	8004	52,67%	4983	32,79%	2209	14,54%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2016	9393	52,95%	5856	33,01%	2491	14,04%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2017	11155	53,94%	6483	31,35%	2859	13,82%	183	0,88%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2018	12173	53,38%	6549	28,72%	2988	13,10%	1096	4,81%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2019	13092	53,02%	6206	25,13%	3105	12,58%	1920	7,78%	368	1,49%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2020	13884	53,14%	5427	20,77%	3232	12,37%	2784	10,65%	802	3,07%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2021	14526	48,84%	5373	18,06%	3694	12,42%	4430	14,89%	1721	5,79%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2022	15412	47,23%	5094	15,61%	3908	11,98%	5787	17,74%	2429	7,44%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2023	15545	44,63%	4835	13,88%	3805	10,92%	7655	21,98%	2989	8,58%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2024		42,88%		12,13%		10,42%		23,98%		10,58%		0,0%	Projeções
<b>Participação de mercado ou market share considerada no modelo</b>													
2025		40,63%		9,88%		9,42%		24,73%		11,33%		<b>4,0%</b>	Projeções
2026		38,38%		7,63%		8,42%		25,48%		12,08%		<b>8,0%</b>	Projeções
2027		36,13%		5,38%		7,42%		26,23%		12,83%		<b>12,0%</b>	Projeções
2028		33,88%		3,13%		6,42%		26,98%		13,58%		<b>16,0%</b>	Projeções
2029		31,63%		0,88%		5,42%		27,73%		14,33%		<b>20,0%</b>	Projeções

QUADRO 30. Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário com citrato de tofacitinibe.

Tecnologia	Percentual de uso ano a ano com citrato de tofacitinibe (%)
Adalimumabe	-2,25%
Etanercepte	-2,25%
Infliximabe	-1,00%
Golimumabe	0,75%
Certolizumabe 200mg	0,75%
Citrato de tofacitinibe	4,00%

### **Market share da população elegível sem citrato de tofacitinibe**

Considerando-se o *market share* dos MMCD biológicos da classe dos anti TNF-alfa definidos pelos dados disseminados pelo DATASUS e a população elegível para os cinco anos da AIO, o QUADRO 31 mostra o número total de novos pacientes com EA ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.

QUADRO 31. Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos

<b>Tecnologia</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Adalimumabe	3.198	3.198	3.187	3.163	3.128
Certolizumabe	978	1.184	1.404	1.638	1.886
Etanercepte	807	701	583	452	310
Golimumabe	2.020	2.273	2.539	2.820	3.114
Infliximabe	771	765	755	742	726
<b>Total</b>	<b>7.774</b>	<b>8.121</b>	<b>8.469</b>	<b>8.816</b>	<b>9.163</b>

### **Market share População elegível com citrato de tofacitinibe**

Considerando-se o *market share* dos MMCD biológicos da classe dos anti-TNF-alfa definidos pelos dados disseminados pelo DATASUS, a estimativa do market share para o citrato de tofacitinibe e a população elegível para os cinco anos da AIO, o QUADRO 32 mostra o número total de novos pacientes com EA ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.

QUADRO 32. Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário com citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.

<b>Tecnologia</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Adalimumabe	3.159	3.117	3.060	2.987	2.899
Certolizumabe	881	981	1.087	1.197	1.313
Etanercepte	768	620	456	276	81
Golimumabe	1.923	2.069	2.222	2.379	2.541
Infliximabe	732	684	628	566	497
Citrato de tofacitinibe	311	650	1.016	1.411	1.833
<b>Total</b>	<b>7.774</b>	<b>8.121</b>	<b>8.469</b>	<b>8.816</b>	<b>9.163</b>

### **Dados de custos**

#### **Custo de tratamento com o citrato de tofacitinibe e MMCDs anti TNF-alfa no SUS**

No QUADRO 33 estão sintetizados os custos anuais estimados para o primeiro e segundo anos de tratamento da EA ativa por paciente de acordo com os valores calculados na ACM. Tanto no primeiro ano de tratamento quanto nos anos

subsequentes, o citrato de tofacitinibe apresenta o segundo menor custo de tratamento anual por paciente, (QUADRO 33 e QUADRO 34). O modelo considerou o último preço praticado e registrado no BPS para cada comparador (DLOG/SE/MS), no período de 01 de janeiro de 2021 a 19 de setembro de 2024.

QUADRO 33. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante, por paciente.

Fármaco	Posologia	Custo de tratamento anual (ano 1)	Custo de tratamento (ano 2)*
Citrato de Tofacitinibe	10mg/dia	R\$ 10.324,80	R\$ 10.324,80
Adalimumabe	40mg em semanas alternadas	R\$ 10.742,99	R\$ 10.742,99
Etanercepte	50mg/semana	<b>R\$ 7.587,83</b>	<b>R\$ 7.587,83</b>
Golimumabe	50mg/mês	R\$ 11.829,24	R\$ 11.829,24
Certolizumabe 200mg	Dose inicial: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 Dose manutenção: 400mg a cada 4 semanas	R\$ 15.441,08	R\$ 13.387,16
Infliximabe	5mg/kg dose inicial, seguido de doses em 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e em seguida intervalos de 6 a 8 semanas.	R\$ 19.646,14	R\$ 15.033,21

**Fonte:** Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de janeiro de 2021 a 19/09/2024.

QUADRO 34. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, a partir do segundo ano de tratamento.

Fármaco	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento (semanal)	Custo de tratamento mensal – (manutenção)	Unidades por mês (manutenção)	Custo de tratamento anual, a partir do segundo ano
Citrato de tofacitinibe	Comprimido 5mg, embalagem com 60	10mg/dia	R\$ 14,34	R\$ 200,76	R\$ 860,40	60,00	R\$ 10.324,80
Adalimumabe	Seringa preenchida 100mg com 0,4ml, embalagem com 2	40mg em semanas alternadas	R\$ 401,45	R\$ 200,73	R\$ 872,20	2,17	R\$ 10.742,99
Golimumabe	Seringa preenchida 50mg com 0,5ml, embalagem com 1	50mg/mês	R\$ 985,77	R\$ 226,86	R\$ 985,77	1,00	R\$ 14.469,64
Etanercepte	Seringa preenchida 50mg com 1ml, embalagem com 4	50mg/semana	R\$ 145,52	R\$ 145,52	R\$632,32	4,35	<b>R\$ 7.587,83</b>
Certolizumabe	Seringa 200mg com 1ml, embalagem com 2	Dose inicial: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 Dose manutenção: 400mg a cada 4 semanas	R\$ 513,48	R\$ 256,74	R\$ 1.115,60	2,17	R\$ 13.387,16
Infliximabe	Frasco-Ampola 10mg com 10ml, embalagem com 1	5mg/kg dose inicial, seguido de doses em 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e em seguida intervalos de 6 a 8 semanas.	R\$ 796,69	R\$ 348,55	R\$ 1.514,54	1,90	R\$ 15.033,21

**Fonte:** Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de janeiro de 2021 a 19 de setembro de 2024.

## **Custos de tratamento da espondilite anquilosante ativa, em segunda linha**

### **Com secuquinumabe**

Considerando-se as recomendações do PCDT da EA publicado pelo Ministério da Saúde em 2018, o secuquinumabe é uma alternativa aos pacientes que falharam ao tratamento prévio com um ou mais MMCDs biológicos a classe dos anti TNF-alfa ofertados pelo SUS. Nesse sentido, a AIO considerou o custo de tratamento da EA ativa com o secuquinumabe considerando-se o seu preço unitário e o regime posológico definido no citado PCDT da EA (18). Assim, o QUADRO 35 apresenta o custo anual de tratamento, por paciente, da EA ativa com este medicamento, tanto para o primeiro ano de tratamento quanto para os anos subsequentes. O modelo considerou o último preço praticado e registrado no BPS (DLOG/SE/MS) para cada medicamento, no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024.

Relatório preliminar

QUADRO 35. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa com secuquinumabe, por paciente.

Fármaco	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento - Indução	Custo de tratamento (semanal)	Custo de tratamento - Manutenção (mensal)	Unidades por mês (indução)	Unidades por mês (manutenção)	Custo de tratamento anual (ano 1)	Custo de tratamento (ano 2 +)
Secuquinumabe	Seringa preenchida 150 mg/ml com caneta aplicadora	Dose inicial: 150 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 Dose manutenção: 1 vez por mês	R\$ 566,63	R\$ 2.833,15	R\$ 130,40	R\$ 566,63	5,00	1,00	R\$ 9.111,10	R\$ 6.799,56

**Fonte:** Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>).



### Custos da falha após a primeira linha de tratamento

Com base nos dados disseminados pelo DATASUS, determinou-se o percentual de falha ou persistência terapêutica de cada um dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa utilizado em primeira linha (de biológicos), por período (12 meses a 48 meses), conforme mostrado no (QUADRO 36). De posse desses dados, calculou-se pela diferença (1 - % correspondente de cada medicamento), o percentual de pacientes que usarão um MMCDs biológicos após a falha prévia para cada um dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa (QUADRO 37).

QUADRO 36. Taxa de persistência terapêutica dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).

Período (meses)	Citrato de tofacitinibe	Adalimumabe	Certolizumabe 200mg	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
12	77,41%	77,41%	76,44%	74,90%	81,58%	71,21%
24	66,47%	66,47%	63,97%	63,22%	70,16%	58,17%
36	58,60%	58,60%	55,62%	54,85%	63,41%	49,63%
48	50,97%	50,97%	47,05%	47,29%	56,64%	42,23%

QUADRO 37. Taxa de falha dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).

Período (meses)	Citrato de tofacitinibe	Adalimumabe	Certolizumabe 200mg	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
12	22,59%	22,59%	23,56%	25,10%	18,42%	28,79%
24	33,53%	33,53%	36,03%	36,78%	29,84%	41,83%
36	41,40%	41,40%	44,38%	45,15%	36,59%	50,37%
48	49,03%	49,03%	52,95%	52,71%	43,36%	57,77%

Foram calculados os custos de tratamento da EA ativa em segunda linha de tratamento QUADRO 38. É importante ressaltar que nos cálculos de custo da segunda linha de tratamento, pressupõe-se que os pacientes permanecem em tratamento pelo período completo até o final do horizonte temporal de 5 anos da AIO. Em outras palavras, apesar de factível e metodologicamente possível, não foram imputados custos de linhas subsequentes ao tratamento de segunda linha.

QUADRO 38. Custos de tratamento da espondilite anquilosante após falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha com MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.

Tratamento 1ª Linha (anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe)	Tratamentos em 2ª linha	Frequência de uso de cada medicamento em 2ª linha de biológicos, no limite do percentual de falha em 1ª linha de cada um dos biológicos	Custo ponderado do primeiro ano de tratamento da falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha	Custo ponderado dos anos subsequentes de tratamento da falha terapêutica	Custo ponderado total da falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha	Custo ponderado total de cada ano subsequente de tratamento da falha terapêutica
Citrato de tofacitinibe	Etanercepte	28,38%	R\$ 2.153,68	R\$ 2.153,68	R\$ 11.636,02	R\$ 10.238,74
	Golimumabe	24,74%	R\$ 2.926,03	R\$ 2.926,03		
	Certolizumabe	11,31%	R\$ 1.746,41	R\$ 1.514,11		
	Infliximabe	14,89%	R\$ 2.925,93	R\$ 2.238,92		
	secuquinumabe	20,68%	R\$ 1.883,97	R\$ 1.406,00		
Adalimumabe	Etanercepte	28,38%	R\$ 5.948,83	R\$ 5.948,83	R\$ 12.023,89	R\$ 11.122,59
	Golimumabe	24,74%	R\$ 1.885,63	R\$ 1.885,63		
	Certolizumabe	11,31%	R\$ 998,01	R\$ 865,26		
	Infliximabe	14,89%	R\$ 2.175,77	R\$ 1.664,90		
	secuquinumabe	20,68%	R\$ 1.015,65	R\$ 757,98		
Etanercepte	Adalimumabe	55,37%	R\$ 3.601,41	R\$ 3.601,41	R\$ 11.613,81	R\$ 9.981,06
	Golimumabe	15,94%	R\$ 294,17	R\$ 294,17		
	Certolizumabe	6,46%	R\$ 2.394,51	R\$ 2.076,00		
	Infliximabe	11,07%	R\$ 1.926,53	R\$ 1.474,18		
	secuquinumabe	11,15%	R\$ 3.397,18	R\$ 2.535,30		
Golimumabe	Adalimumabe	33,52%	R\$ 2.704,02	R\$ 2.704,02	R\$ 10.940,95	R\$ 9.707,38
	Etanercepte	3,88%	R\$ 438,75	R\$ 438,75		
	Certolizumabe	15,51%	R\$ 2.816,49	R\$ 2.816,49		
	Infliximabe	9,81%	R\$ 1.603,77	R\$ 1.227,20		
	secuquinumabe	37,29%	R\$ 3.377,92	R\$ 2.520,93		
Certolizumabe pegol 200mg	Adalimumabe	25,17%	R\$ 4.405,14	R\$ 4.405,14	R\$ 10.287,22	R\$ 9.718,48
	Etanercepte	5,78%	R\$ 1.329,03	R\$ 1.329,03		
	Golimumabe	23,81%	R\$ 1.927,37	R\$ 1.927,37		
	Infliximabe	8,16%	R\$ 807,17	R\$ 699,80		
	secuquinumabe	37,07%	R\$ 1.818,51	R\$ 1.357,14		
Infliximabe	Adalimumabe	41,00%	R\$ 2.153,68	R\$ 2.153,68	R\$ 11.636,02	R\$ 10.238,74
	Etanercepte	17,52%	R\$ 2.926,03	R\$ 2.926,03		
	Golimumabe	16,29%	R\$ 1.746,41	R\$ 1.514,11		
	Certolizumabe	5,23%	R\$ 2.925,93	R\$ 2.238,92		
	secuquinumabe	19,96%	R\$ 1.883,97	R\$ 1.406,00		

### **Análise de sensibilidade**

Os achados do caso base da AIO foram comparados por meio de análise de dois cenários, variando-se apenas a população elegível, ou seja, cenários com os limites inferior (cenário alternativo 1) e superior do caso-base (cenário alternativo 2), conforme mostrado QUADRO 39.

QUADRO 39. População elegível utilizada na análise de sensibilidade por cenários.

<b>População elegível</b>	<b>Valor base</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>
População elegível em 2025	7.775	7.334	8.215
População elegível em 2026	8.122	7.669	8.575
População elegível em 2027	8.469	8.003	8.935
População elegível em 2028	8.817	8.338	9.295
População elegível em 2029	9.164	8.673	9.655

## **9.2 RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **Caso-base**

Utilizando os parâmetros esperados para todas as variáveis inseridas no modelo as projeções indicam que a incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS resultará em uma economia estimada de cerca de R\$ 19.6 milhões ao longo de cinco anos, conforme resultados completos mostrados no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** QUADRO 40 e QUADRO 41.

QUADRO 40. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário sem citrato de tofacitinibe, em cinco anos.

<b>Impacto orçamentário sem tofacitinibe</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>	<b>Total em 5 anos</b>
<b>Tecnologia (utilizada em 1ª linha)</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>	
Adalimumabe	R\$ 34.356.091,16	R\$ 69.356.950,60	R\$ 103.054.306,18	R\$ 136.364.971,31	R\$ 169.175.426,85	
Certolizumabe	R\$ 15.101.373,45	R\$ 30.812.246,83	R\$ 48.644.532,87	R\$ 69.053.105,31	R\$ 92.144.429,28	
Etanercepte	R\$ 6.123.377,66	R\$ 12.342.965,91	R\$ 17.696.719,95	R\$ 22.142.133,55	R\$ 25.528.580,14	
Golimumabe	R\$ 23.895.064,80	R\$ 50.702.786,87	R\$ 79.612.650,76	R\$ 111.456.134,72	R\$ 146.342.447,16	
Infliximabe	R\$ 15.147.173,46	R\$ 25.566.290,85	R\$ 35.163.070,29	R\$ 44.225.812,23	R\$ 52.752.503,57	
<b>Total</b>	<b>R\$ 94.623.080,52</b>	<b>R\$ 188.781.241,06</b>	<b>R\$ 284.171.280,06</b>	<b>R\$ 383.242.157,11</b>	<b>R\$ 485.943.387,01</b>	<b>R\$ 1.436.761.145,77</b>

QUADRO 41. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário com citrato de tofacitinibe, em cinco anos.

<b>Impacto orçamentário com tofacitinibe</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>	<b>Total em 5 anos</b>
<b>Tecnologia (utilizada em 1ª linha)</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>	
Adalimumabe	R\$ 33.937.114,44	R\$ 68.060.647,21	R\$ 100.391.267,72	R\$ 131.816.470,46	R\$ 162.183.178,61	
Certolizumabe	R\$ 13.603.588,96	R\$ 26.432.970,53	R\$ 39.979.774,45	R\$ 54.597.713,69	R\$ 70.329.507,95	
Etanercepte	R\$ 5.827.452,34	R\$ 11.388.065,87	R\$ 15.680.783,68	R\$ 18.624.394,40	R\$ 20.022.048,97	
Golimumabe	R\$ 22.747.628,52	R\$ 47.146.063,40	R\$ 72.363.963,99	R\$ 99.119.105,07	R\$ 127.446.606,54	
Infliximabe	R\$ 14.380.974,02	R\$ 23.440.864,31	R\$ 31.063.533,61	R\$ 37.507.425,14	R\$ 42.747.729,11	
Citrato de tofacitinibe	R\$ 6.109.949,35	R\$ 10.013.918,46	R\$ 20.595.928,90	R\$ 35.252.139,87	R\$ 54.258.480,90	
<b>Total</b>	<b>R\$ 96.606.707,63</b>	<b>R\$ 186.482.529,78</b>	<b>R\$ 280.075.252,35</b>	<b>R\$ 376.917.248,63</b>	<b>R\$ 476.987.552,07</b>	<b>R\$ 1.417.069.290,46</b>

## ***Análise de sensibilidade***

### **Cenário alternativo 1**

No cenário alternativo 1, abrangendo o limite inferior de IC95% da estimativa da população elegível, observou-se também um cenário de economia, sendo que tal economia com a incorporação do citrato de tofacitinibe foi de aproximadamente R\$ 18.6 milhões. Os resultados detalhados da análise de sensibilidade do cenário alternativo 1 estão apresentados no QUADRO 42 e QUADRO 43.

### **Cenário alternativo 2**

No cenário alternativo 2, abrangendo o limite superior de IC95% da estimativa da população elegível, observou-se também um cenário de economia, sendo que tal economia com a incorporação do citrato de tofacitinibe foi de aproximadamente de R\$ 20,7 milhões. Os resultados detalhados da análise de sensibilidade do cenário alternativo 2 estão apresentados no QUADRO 44 e QUADRO 45

QUADRO 42. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário sem Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 32.411.609,45	R\$ 65.464.494,93	R\$ 97.312.082,14	R\$ 128.823.010,45	R\$ 159.873.910,76	
Certolizumabe	R\$ 14.252.114,20	R\$ 29.086.196,61	R\$ 45.944.778,99	R\$ 65.248.853,29	R\$ 87.110.597,42	
Etanercepte	R\$ 5.774.337,54	R\$ 11.644.767,74	R\$ 16.704.492,48	R\$ 20.913.044,64	R\$ 24.115.744,59	
Golimumabe	R\$ 22.534.702,20	R\$ 47.844.634,85	R\$ 75.161.889,48	R\$ 105.280.946,75	R\$ 138.301.464,90	
Infliximabe	R\$ 14.302.389,47	R\$ 24.132.030,76	R\$ 33.217.339,53	R\$ 41.790.229,26	R\$ 49.862.223,05	
<b>Total</b>	<b>R\$ 89.275.152,86</b>	<b>R\$ 178.172.124,89</b>	<b>R\$ 268.340.582,62</b>	<b>R\$ 362.056.084,39</b>	<b>R\$ 459.263.940,73</b>	<b>R\$ 1.357.107.885,50</b>

QUADRO 43. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário com Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 32.014.118,71	R\$ 64.231.756,47	R\$ 94.789.595,61	R\$ 124.511.632,98	R\$ 153.246.189,06	
Certolizumabe	R\$ 12.831.535,11	R\$ 24.943.707,95	R\$ 37.745.694,99	R\$ 51.570.280,45	R\$ 66.471.223,34	
Etanercepte	R\$ 5.501.175,71	R\$ 10.747.418,56	R\$ 14.806.291,39	R\$ 17.585.767,19	R\$ 18.905.769,40	
Golimumabe	R\$ 21.458.241,36	R\$ 44.500.622,26	R\$ 68.324.731,63	R\$ 93.629.891,47	R\$ 120.444.936,98	
Infliximabe	R\$ 13.575.482,31	R\$ 22.134.901,33	R\$ 29.350.497,57	R\$ 35.443.746,92	R\$ 40.408.783,92	
Citrato de tofacitinibe	R\$ 5.756.318,84	R\$ 9.451.134,37	R\$ 19.450.227,49	R\$ 33.306.077,63	R\$ 51.295.925,53	
<b>Total</b>	<b>R\$ 91.136.872,04</b>	<b>R\$ 176.009.540,94</b>	<b>R\$ 264.467.038,69</b>	<b>R\$ 356.047.396,65</b>	<b>R\$ 450.772.828,23</b>	<b>R\$ 1.338.433.676,54</b>

QUADRO 44. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário sem Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 36.300.572,86	R\$ 73.261.042,30	R\$ 108.807.662,00	R\$ 143.927.913,91	R\$ 178.487.297,16	
Certolizumabe	R\$ 15.950.632,69	R\$ 32.535.850,84	R\$ 51.340.606,98	R\$ 72.861.037,10	R\$ 97.174.581,37	
Etanercepte	R\$ 6.472.417,77	R\$ 13.036.728,01	R\$ 18.688.947,42	R\$ 23.378.810,29	R\$ 26.949.386,51	
Golimumabe	R\$ 25.243.598,16	R\$ 53.537.280,42	R\$ 84.039.969,00	R\$ 117.607.664,20	R\$ 154.363.682,73	
Infliximabe	R\$ 16.011.603,59	R\$ 27.010.838,16	R\$ 37.138.734,41	R\$ 46.701.047,03	R\$ 55.676.685,54	
<b>Total</b>	<b>R\$ 99.978.825,07</b>	<b>R\$ 199.381.739,72</b>	<b>R\$ 300.015.919,81</b>	<b>R\$ 404.476.472,53</b>	<b>R\$ 512.651.633,31</b>	<b>R\$ 1.516.504.590,44</b>

QUADRO 45. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário com Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 35.860.110,16	R\$ 71.888.644,93	R\$ 105.992.939,83	R\$ 139.121.307,93	R\$ 171.109.036,40	
Certolizumabe	R\$ 14.375.642,82	R\$ 27.924.679,33	R\$ 42.198.412,83	R\$ 57.608.080,01	R\$ 74.186.166,72	
Etanercepte	R\$ 6.161.316,80	R\$ 12.028.713,17	R\$ 16.557.909,43	R\$ 19.667.457,67	R\$ 21.131.642,01	
Golimumabe	R\$ 24.037.015,68	R\$ 49.803.333,77	R\$ 76.404.829,09	R\$ 104.608.103,23	R\$ 134.448.060,66	
Infliximabe	R\$ 15.206.111,88	R\$ 24.761.860,50	R\$ 32.805.934,27	R\$ 39.601.169,78	R\$ 45.107.724,02	
Citrato de tofacitinibe	R\$ 6.463.579,85	R\$ 10.576.702,56	R\$ 21.741.630,31	R\$ 37.186.652,16	R\$ 57.209.400,24	
<b>Total</b>	<b>R\$ 102.103.777,19</b>	<b>R\$ 196.983.934,24</b>	<b>R\$ 295.701.655,76</b>	<b>R\$ 397.792.770,77</b>	<b>R\$ 503.192.030,05</b>	<b>R\$ 1.495.774.168,01</b>

## Discussão

A AIO apresentada avaliou a incorporação do citrato de tofacitinibe em pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato), conforme as evidências clínicas apresentadas na RS com NMA e discutidas no PTC. A partir dos dados disseminados pelo DATASUS, foi utilizada uma abordagem de dados aferidos para a estimativa da população-elegível adulta com EA ativa no SUS. A escolha pela abordagem do dado aferido tornou o modelo robusto e com poucas incertezas sobre o número de indivíduos que se beneficiarão da possível incorporação da tecnologia no SUS.

Considerando-se a população-elegível estimada pelo DATASUS, o impacto orçamentário estimado no caso base é de uma economia de R\$ 16,9 milhões em cinco anos, sendo que tal economia pode variar, mais ou menos, dependendo do número da população-elegível estimada. Ou seja, no limite inferior, a economia foi de R\$ 19,6 milhões e no limite superior da população foi de R\$ 20,7 milhões. Nestes cenários, empregou-se uma taxa de acesso à tecnologia baseada nas participações de mercado (*market share*) dos MMCDs biológicos da classe dos anti TNF- alfa reais extraídas dos dados disseminados pelo DATASUS no período de 2013 a 2023. Assim, tais resultados de economia de recursos foram estabelecidos em uma projeção de uso de 4% ao ano para o citrato de tofacitinibe, no cenário no qual a tecnologia é incorporada, ou seja, 4% no primeiro ano, chegando a 20% no quinto ano do modelo. O citrato de tofacitinibe reduz o custo de tratamento por paciente em um cenário em que, do total de pacientes tratados com anti TNF-alfa (excluindo-se o secuquinumabe que é indicado somente na falha aos anti-TNF-alfa), 55% deles são tratados com golimumabe (22%), etanercepte (14%), infliximabe (11%) e certolizumabe (9%).

Ou seja, para mais da metade dos pacientes tratados com MMCDs biológicos anti-TNF-alfa, o citrato de tofacitinibe apresenta uma redução no custo direto de tratamento da doença. O adalimumabe mantém 45% do *market share* no SUS, mantendo-se estável ao longo da coorte de 11 anos, e possui, também, um maior custo anual direto de tratamento na comparação com o citrato de tofacitinibe (diferença de + R\$ -R\$ 418,19 por paciente).

Como toda modelagem econômica, a presente AIO possui algumas limitações, sendo a principal delas a inexistência de dados sobre o uso do citrato de tofacitinibe no SUS para EA. Assim, foram utilizados os tempos até a falha da coorte retrospectiva do adalimumabe, bem como os custos da segunda linha de tratamento. Todavia, o uso de *market share* não foi empírico, pois foram usados os dados disseminados do DATASUS para as projeções. Nesse sentido, a presente AIO se destaca por utilizar um dado aferido, sendo diferente da maioria dos métodos usados em modelos de impacto orçamentário no Brasil.



## 10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologias em saúde nas seguintes organizações internacionais: CADTH - Canadá (*Canada's Drug and Health Technology Agency*), NICE – Reino Unido, PBAC – Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) e SMC – Escócia (*Scottish Medicines Consortium*). Os resultados demonstraram que, até o momento, o citrato de tofacitinibe foi avaliado e recomendado para o tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada à terapia convencional pelo NICE, PBAC e SMC. Até o momento da busca, o CADTH ainda não tinha realizado qualquer avaliação da incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da EA.

### 10.1 NICE

O NICE avaliou a eficácia clínica e a custo-efetividade do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada ou que eram intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Este projeto teve, como comparadores, o secuquinumabe, ixequizumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe, sendo que os desfechos avaliados foram atividade da doença com ASAS, capacidade funcional, progressão da doença, dor, sintomas periféricos, sintomas de manifestações extra articulares, efeitos adversos ao tratamento e QV (89). O NICE avaliou a eficácia clínica e custo-efetividade do citrato de tofacitinibe para autorização de comercialização deste medicamento no tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada ou que eram intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Este projeto teve, como comparadores, o secuquinumabe, ixequizumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe, sendo que os desfechos avaliados foram atividade da doença com ASAS, capacidade funcional, progressão da doença, dor, sintomas periféricos, sintomas de manifestações extra articulares, efeitos adversos ao tratamento e QV (89). A avaliação econômica estipulou que a relação de custo-efetividade dos tratamentos fosse expressa em termos de custo incremental por anos de vida ajustado pela qualidade.

Em 18 de outubro de 2023 (90), o NICE recomendou o uso do citrato de tofacitinibe como uma opção para o tratamento da espondilite anquilosante ativa que não é suficientemente controlada com terapia convencional em adultos, caso os anti-TNF-alfa não forem adequados ou não controlarem a condição suficientemente bem, além da empresa ter que disponibilizar o citrato de tofacitinibe conforme acordo comercial definido previamente. As recomendações do NICE foram baseadas em evidências de ensaios clínicos que mostram que o citrato de tofacitinibe é mais eficaz que o placebo no tratamento da espondilite anquilosante ativa, e por meio de uma comparação indireta do citrato de tofacitinibe com o secuquinumabe ou o ixequizumabe, sugere-se que as opções terapêuticas são igualmente eficazes em pessoas com uso de MMCD biológicos prévios (segunda linha de tratamento). Além disso, uma comparação de custos com o secuquinumabe sugere que o citrato de tofacitinibe tem custos semelhantes ou inferiores. Portanto, o citrato de tofacitinibe é recomendado se for usado na mesma população que o secuquinumabe e o ixequizumabe.

## 10.2 PBAC

O PBAC implementou em 2023 (91) o citrato de tofacitinibe via oral de 5 mg duas vezes ao dia como tratamento recomendado para pacientes com EA ativa que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

A proposta submetida ao PBAC para avaliação deste medicamento teve, como população-alvo, pacientes com EA que falharam ao tratamento com pelo menos dois medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, enquanto completavam um programa de exercícios apropriado por um total de três meses. O citrato de tofacitinibe via oral de 5 mg duas vezes ao dia foi comparado com o uso de adalimumabe subcutâneo de 40 mg a cada duas semanas e, secundariamente, ao upadacitinibe via oral de 15 mg uma vez ao dia. O desfecho primário avaliado foi o ASAS20 e os secundários foram ASAS40, BASDAI50 e segurança. A reivindicação clínica dizia que o citrato de tofacitinibe não é inferior ao adalimumabe e upadacitinibe em termos de eficácia em pacientes com EA ativa para quem não alcançou uma resposta adequada com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Além disso, foi abordado que o citrato de tofacitinibe não é inferior a upadacitinibe e é comparável a adalimumabe em termos de segurança. Segundo a PBAC, com base na evidência disponível e avaliada, a alegação de eficácia comparativa não inferior ao adalimumabe e upadacitinibe foi adequadamente apoiada e não foi observada nenhuma evidência de superioridade contra qualquer um dos medicamentos.

## 10.3 SMC

Em 12 de setembro de 2022 (92) a SMC recomendou o uso de citrato de tofacitinibe via oral de 5 mg duas vezes ao dia para o tratamento de adultos com EA ativa que tiveram resposta inadequada à terapia convencional. Segundo a SMC, os dados sugerem que há uma melhora clínica da EA em torno de 16 semanas do início do tratamento, sendo que a continuidade da terapia deve ser reconsiderada de maneira cuidadosa em casos em que o paciente não apresentar melhora clínica neste período.

# 11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com espondilite anquilosante previamente tratados com sulfassalazina, metotrexato e anti-inflamatórios não esteroides (AINE). A busca foi realizada em fevereiro e revisada em setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 M45, fases 3 e 4, estudos autorizados e iniciados.
- (ii) *ClinicalTrials: Ankylosing spondylitis | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*

- (iii) *Cortellis™*: Current development status (Indication (ankylosing spondylitis) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 Clinical)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos nos últimos 5 anos nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* ou *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Além disso, foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT para tratamento da doença, bem como as que se encontram em avaliação ou foram avaliadas recentemente pela Conitec.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas duas potenciais tecnologias para o tratamento pacientes adultos com espondilite anquilosante tratados com sulfassalazina, metotrexato e AINE (QUADRO 46).

QUADRO 46.: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante tratados com sulfassalazina, metotrexato e AINE.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Upadacitinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	EMA (2021) ANVISA (2022)
Bimequizumabe	Inibidor de IL-17A e IL-17F	Subcutânea	Fase 3	EMA (2023)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov).  
Atualizado em 29 de setembro de 2024.

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

Upadacitinibe é um inibidor da Jak-1 (janus quinase tipo 1), de uso oral, registrado na EMA, desde 2021, e na Anvisa, desde 2022, para adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional para tratamento da espondilite. A autorização na FDA (2022), por sua vez, foi estabelecida para adultos com resposta inadequada ou intolerância ao uso de anti-TNF (anti-fatores de necrose tumoral), por isso o MHT considerou que não há aprovação da agência norte americana para a população deste relatório. (103-105,107). Não há recomendação da tecnologia para a população em análise no Nice e Cadth (109,110,113). Em 2023, nota da EMA recomendou cautela na utilização de inibidores de JAK por pacientes maiores de 65 anos de idade com fatores de risco para doenças cardiovasculares (111). O Nice recomenda o upadacitinibe após falha à terapia convencional, se os anti-TNF forem contraindicados. A CDA recomenda o uso do inibidor de JAK em caso de falha aos biológicos (109, 110, 116).

Bimequizumabe é um anticorpo monoclonal (MAB) de uso subcutâneo antagonista das interleucinas (IL) 17A e 17F. O medicamento foi autorizado pela EMA (2023), para o tratamento de adultos com espondilite e resposta inadequada aos AINE ou após falha à terapêutica convencional. A aprovação da FDA (2024) abrange pessoas com sinais ativos de atividade da doença, sem observações quanto a falhas a tratamentos prévios. Na Anvisa não há aprovação do anti-IL 17 para esta

patologia (103-105,107). Há um estudo de extensão, de fase 3, ativo, com previsão de finalizar no ano de 2026, acompanhando maiores de 18 anos com espondilite anquilosante que falharam a AINE, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo do anti-IL17 (106). O Nice recomenda o upadacitinibe após falha à terapia convencional, se os anti-TNF forem contraindicados. A CDA recomenda em caso de perda de resposta à terapia convencional e acrescenta que o seu preço não deve exceder o do biológico mais barato (112,115).

Ixequizumabe foi identificado, porém desconsiderado por nesse MHT, já que se encontra em análise pela Conitec, para esta mesma condição clínica e população(117).

Ademais, foi identificada uma tecnologia em desenvolvimento e com ensaio de fase 3 registrado na Anvisa, com cooperação estrangeira Russa. O objetivo é avaliar eficácia e segurança do uso de netaquimabe, um MAB anti-IL17, em 28 participantes com espondilite anquilosante ativa, distribuídos em 4 centros de pesquisa no Brasil. No entanto, não foram identificados os critérios clínicos dos participantes do ensaio, deferido em 2020 pela agência brasileira (114).

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O citrato de tofacitinibe demonstrou ser um medicamento eficaz e seguro similar os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa disponíveis atualmente no SUS para o tratamento da EA ativa em pacientes adultos que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Os resultados da ACM e AIO mostraram que o citrato de tofacitinibe é possui vantagem quando comparado com a maioria dos MMCDs biológicos inseridos no PCDT da EA que são injetáveis (via subcutânea ou intravenosa), ou seja, demandam serviços de saúde para a sua administração, além de apresentarem falha terapêutica ao longo do tratamento da doença.

Portanto, a incorporação do citrato de tofacitinibe para tratamento da EA ativa complementa uma lacuna assistencial e de gestão importante por se tratar de um medicamento com via de administração oral, com possibilidade de mitigar os casos de falha terapêutica dos MMCDs biológicos e com o segundo menor custo de tratamento por paciente.

## 13. 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.

## 14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aberta a palavra aos membros da plenária, a discussão se deu principalmente sobre os estudos econômicos e a utilização do modelo de custo-minimização, logo a discussão foi em torno da estrutura de custos de um hospital estadual e do impacto de certos medicamentos no orçamento. O técnico da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde-CGATS/DGITS/SECTICS/MS compartilhou a vantagem econômica de introduzir o tofacitinibe como um tratamento de segunda linha devido ao seu preço mais baixo em comparação com outros medicamentos. No entanto, o grupo reconheceu a necessidade de uma maior comparação com outros medicamentos e o impacto potencial dos preços de mercado em mudança.

Assim, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por maioria NÃO RECOMENDAR o 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), sendo o encaminhamento à consulta pública com parecer desfavorável. A justificativa para a decisão desfavorável se deu pelo fato da existência de incertezas em relação as evidências clínicas, somada ao fato que no modelo apresentado a tecnologia era mais econômica devido especificamente a redução dos preços e manutenção dos preços dos comparadores e ainda o fato da existência de muitas tecnologias já incorporadas para o mesmo fim.

## 15. REFERÊNCIAS

1. Sepriano A, Ramiro S, Van Der Heijde D, Van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3).
2. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? Vol. 17, *Nature Reviews Rheumatology.* 2021.
3. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondiloartrites: Cartilha para pacientes. 2019.
4. BMJ Best Practice. Ankylosing spondylitis - Symptoms, diagnosis and treatment [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366>
5. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of

- SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6).
6. Marzo-Ortega H. Axial spondyloarthritis: Coming of age. Vol. 59, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020.
  7. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Vol. 369, *Lancet*. 2007.
  8. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 1o de julho de 2017;390(10089):73– 84.
  9. Yang H, Chen Y, Xu W, Shao M, Deng J, Xu S, et al. Epigenetics of ankylosing spondylitis: Recent developments. *Int J Rheum Dis*. abril de 2021;24(4):487–93.
  10. UpToDate. Pathogenesis of spondyloarthritis [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spondyloarthritis>
  11. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649.
  12. Jethwa H, Abraham S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. Vol. 56, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017.
  13. Van Praet L, Van Den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: Past, present, and future. Vol. 13, *Current Rheumatology Reports*. 2011.
  14. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(4).
  15. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. Vol. 40, *Clinical Rheumatology*. 2021.
  16. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. Em: *American Journal of the Medical Sciences*. 2011.
  17. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: A study of 1424 Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3).
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
  19. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: Banco de dados, D.D.I.D.S [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
  20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *Journal of Rheumatology*. 1994;21(12).



21. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Systematic Reviews*. 2020;16(1).
22. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GTD, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(10).
23. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. Vol. 15, *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015.
24. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10).
25. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4).
26. Resende GG, Meirelles EDS, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Advances in Rheumatology*. 2020;60(1).
27. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(10).
28. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2023;82(1):19–34.
29. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS- endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1).
30. Torres TM, Ciconelli RM. Instrumentos de avaliação em espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46.
31. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(SUPPL. 2).
32. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia*. 1999.
33. Baraliakos X, Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: What is new. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5).
34. Noureldin B, Barkham N. The current standard of care and the unmet needs for axial spondyloarthritis. Vol. 57, *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018.



35. Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. Vol. 9, Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2018.
36. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice. Vol. 57, Rheumatology (Oxford, England). 2018.
37. Saúde M DA. Brasília-DF 2020 Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados [Internet]. 2021 [citado 18 de novembro de 2023]. Disponível em: [https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622\\_Diretriz\\_Revisao\\_Sistemática\\_2021.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemática_2021.pdf)
38. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.4 [Internet]. 2023 [citado 1o de abril de 2024]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
39. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. Medicina Clínica (English Edition). 2016;147(6).
40. Pfizer. XELJANZ<sup>®</sup> citrato de tofacitinibe [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://www.pfizer.com.br/files/Xeljanz\\_Profissional\\_de\\_Saude\\_65.pdf](https://www.pfizer.com.br/files/Xeljanz_Profissional_de_Saude_65.pdf)
41. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease P, Landewé R, Kiltz U, et al. The ASAS-OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(6).
42. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease PJ, Dougados M, Kiltz U, et al. Instrument selection for the ASAS core outcome set for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2023;82(6).
43. Boel A, Navarro-Compán V, Boonen A, Mease P, Kiltz U, Dougados M, et al. Domains to Be Considered for the Core Outcome Set of Axial Spondyloarthritis: Results from a 3-round Delphi Survey. Journal of Rheumatology. 2021;48(12).
44. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Gargon E. The COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiative. Trials. 2011;12(S1).
45. MacHado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011;70(1).
46. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index. Journal of Rheumatology. 1994;21(12).
47. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2001;44(8).

48. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. Vol. 17, Current Rheumatology Reports. 2015.
49. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. Br Med J. 1992;305(6846).
50. Rathbone J, Carter M, Hoffmann T, Glasziou P. Better duplicate detection for systematic reviewers: Evaluation of Systematic Review Assistant-Deduplication Module. Syst Rev. 2015;4(1).
51. Rethlefsen ML, Page MJ. PRISMA 2020 and PRISMA-S: common questions on tracking records and the flow diagram. Vol. 110, Journal of the Medical Library Association. 2022.
52. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1).
53. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ. 2019;366.
54. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. Cinema: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med. 2020;17(4).
55. Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Tubach F, Bellamy N, et al. The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. setembro de 2016;43(9):1680– 6.
56. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Review Upadacitinib (Rinvoq) [Internet]. [citado 22 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0759%20Rinvoq%20AS.pdf>
57. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. American Journal of Managed Care. 2007;13(SUPPL. 9).
58. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. Vol. 10, Statistical Methods in Medical Research. 2001.
59. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. Contemp Clin Trials. 2015;45.
60. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst. 1959;22(4).
61. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004;23(20).
62. Cowles MK. Applied Bayesian Statistics: With R and OpenBUGS Examples. 2013th ed. Springer Texts in Statistics, organizador. 2023. 246.
63. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-

- analysis: concepts and models for multi-arm studies. Em: Research Synthesis Methods. 2012.
64. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 3: Heterogeneity - Subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment. *Medical Decision Making*. 2013;33(5).
65. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. outubro de 2017;21(56):1–326.
66. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 27 de agosto de 2020;39(8):2307–15.
67. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313).
68. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(9).
69. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo- controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11).
70. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12).
71. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11).
72. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo- controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8).
73. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5).
74. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11).
75. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ . *New England Journal of Medicine*. 2002;346(18).
76. Hu Z, Xu M, Liao Z, Lin Z, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation in active ankylosing spondylitis:

- An ultrasound study. *Arthritis Rheum.* 2013;65.
77. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3).
78. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, Diekman L, Sieper J, Kim S II, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* novembro de 2008;58(11):3402–12.
79. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2).
80. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7).
81. Van Der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12).
82. Van Der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8).
83. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10163).
84. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1).
85. Assessment of Spondyloarthritis International Society. Update of the ASAS-OMERACT core outcome set for axial spondyloarthritis - ASAS [Internet]. 2024 [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.asas-group.org/update-of-the-asas-omeract-core-outcome-set-for-axial-spondyloarthritis/>
86. Pfizer. XILFYA® infliximabe [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponível em: [https://www.pfizer.com.br/files/Xilfya\\_Paciente\\_15.pdf](https://www.pfizer.com.br/files/Xilfya_Paciente_15.pdf)
87. Goswami RP, Sinha D, Chatterjee M, Bhadu D, Das S. Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Adalimumab in Axial Spondyloarthritis: A Real-World Clinical Context Multicenter Study. *J Clin Rheumatol.* 21 de março de

2024;

88. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.4. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
89. National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal: Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis: Final scope (Appendix B). 2021.
90. National Institute for Health and Care Excellence. Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis [Internet]. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/ta920](http://www.nice.org.uk/guidance/ta920)
91. Xeljanz® PABL. 6.04 TOFACITINIB, Tablet 5 mg [Internet]. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/tofacitinib-as-psd-03-2023.pdf>
92. Scottish Medicines Consortium. tofacitinib 5mg film-coated tablets (Xeljanz®). 2022 [citado 19 de novembro de 2023];1–14. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7092/tofacitinib-xeljanz-final-aug-2022-amended-070922-for-website.pdf>
93. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014 [citado 23 de fevereiro de 2023]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf)
94. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BMJ. 2013;346.
95. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante [Internet]. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
96. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial [Internet]. 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
97. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
98. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos [Internet]. 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
99. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria n. - 8, DE 1o de fevereiro de 2017 - 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. 2017

- [citado 2 de abril de 2024]; Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2017/portariasctie\\_08\\_2017.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2017/portariasctie_08_2017.pdf)
100. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE-MS No 28, de 19 de agosto de 2020 - incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2020 [citado 2 de abril de 2024]; Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0028\\_20\\_08\\_2020.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0028_20_08_2020.html)
101. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS No 31, de 28 de junho de 2021 - incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância aos medicamentos sintéticos convencionais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2021 [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]; Disponível em: [file:///C:/Users/Fernanda/Downloads/20210629\\_Portaria\\_31.pdf](file:///C:/Users/Fernanda/Downloads/20210629_Portaria_31.pdf)
102. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. BVS. 2012. p. 1–74 Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário.
103. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
104. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
105. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
106. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Spondyloarthritis,%20Axial&studyComp=2015-01-01 &aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com,studyType:int>
107. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
108. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em:
109. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Upadacitinib for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA861]. Published: 01 February 2023. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/chapter/1-Recommendations>
110. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0759%20rinvog%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20posting%20April%2017%2C%202023.pdf>



111. EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 02 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
112. NIH – National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. [Internet]. Acesso em 19 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605528/>
113. NIH – National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. [Internet]. Acesso em 19 de agosto de 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37643262/>
114. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/detalhe/36%252F2020/1252?cid10=M45&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,3>

Relatório preliminar

## ANEXO 1- Definição dos desfechos incluídos

- ASDAS: É um índice composto para avaliar a atividade da doença na EA. Quatro estados de atividade da doença foram escolhidos por consenso: doença inativa, atividade moderada, alta e muito alta da doença. Considerando-se a significância clínica e que atualmente o índice ASDAS é desfecho mais relevante para a EA, os três *cutoffs* clínicos selecionados para melhoria foram: uma redução de 1,1 unidades para “melhoria clinicamente importante”, um ASDAS inferior a 1,3 é considerado “doença inativa” e uma redução de 2,0 unidades para “grande melhoria”. Tais *cutoffs* foram escolhidos por representarem uma redução mínima clinicamente relevante para o ASDAS (45).
- BASDAI50: O BASDAI é uma ferramenta de avaliação que utiliza escalas de 0 a 10 (0 indicando “nenhum problema” e 10 indicando “pior problema”), para caracterizar seis domínios clínicos (gravidade da fadiga, dor nas articulações axiais e periféricas, sensibilidade localizada e rigidez matinal (qualitativa e quantitativa). Pontuações compostas computadas de 4 ou mais indicam controle subótimo da doença (46). O BASDAI50 corresponde a uma melhoria no escore  $BASDAI \geq 50\%$ .
- ASAS20: Melhoria de pelo menos 20% e uma melhoria absoluta de pelo menos 1 unidade em uma escala de 0 a 10 em pelo menos três dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, avaliação da dor, função (BASFI) e inflamação (últimas 2 questões do BASDAI). Não pode haver piora superior a 20% ou de 1 ponto em nenhum domínio (47,48).
- ASAS40: Melhoria de pelo menos 40% e uma melhoria absoluta de pelo menos 2 unidades em uma escala de 0 a 10 em pelo menos três dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, avaliação da dor, função (BASFI) e inflamação (últimas 2 questões do BASDAI). Não pode haver piora no domínio restante (46–48).
- BASFI: é composto por 10 questões que avaliam a capacidade dos participantes de realizar atividades como calçar meias, curvar-se, alcançar, levantar do chão ou de uma cadeira sem braços, ficar em pé, escalar e outras atividades físicas. Cada item é pontuado em uma escala de estimativa numérica que varia de 0 (fácil de realizar uma atividade) a 10 (impossível de realizar uma atividade). A pontuação geral é a média dos 10 itens e varia de 0 a 10, com pontuações mais altas indicando maiores limitações funcionais (20,30).
- SF-36: O instrumento é uma medida administrada pelos participantes com 36 itens, projetada para ser uma avaliação curta e multifuncional da saúde nas áreas de funcionamento físico, função física, função emocional, dor corporal, vitalidade, funcionamento social, saúde mental e geral. Os dois domínios abrangentes são os componentes de resumo físico e resumo mental. As pontuações resumidas variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando melhores níveis de função e/ou melhor saúde (49).
  - EAT: número de eventos adversos totais.
  - EAS: número de eventos adversos sérios, sendo do tipo graus 3 e 4.
- EAD: número de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos



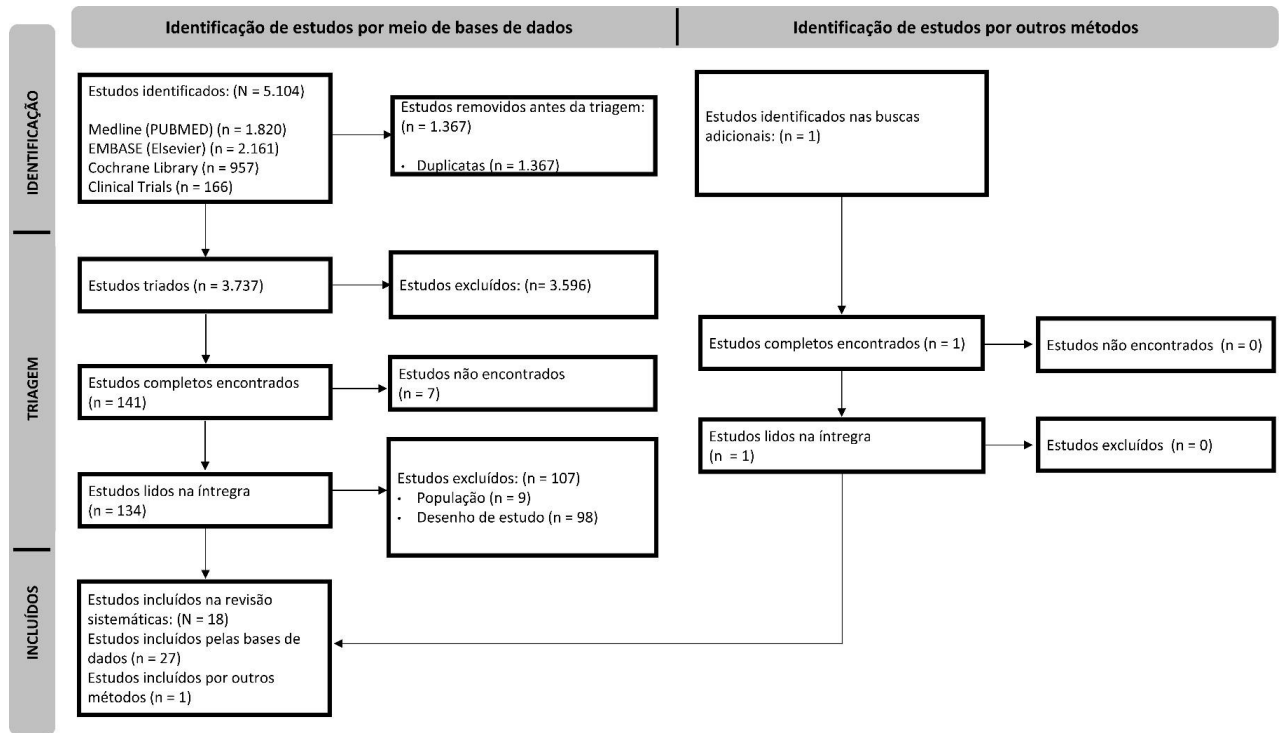
relacionados ao tratamento (p.e, por um comitê independente).

## ANEXO 2 - Estratégias de busca realizada nas bases de dados

Estratégias de busca realizadas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca realizada em 16 julho de 2023	Número de referências
MEDLINE (via Pubmed)	((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR (Spondyl* Ankylo*[Title/Abstract])) OR (Rheumatoid Spondylitis[Title/Abstract])) OR (Bechterew* Disease[Title/Abstract])) OR (Marie Struempell Disease[Title/Abstract])) AND (((((((("tofacinib" [Supplementary Concept]) OR (tofacinib citrate[Title/Abstract])) OR (tasocitinib[Title/Abstract])) OR (Xeljanz[Title/Abstract])) OR (Tofacinib[Title/Abstract])) OR (((("Adalimumab"[Mesh]) OR (Humira[Title/Abstract])) OR (Amjevita[Title/Abstract])) OR (Cyltezo[Title/Abstract])) OR (Adalimumab[Title/Abstract])) OR (((("Etanercept"[Mesh]) OR (Enbrel[Title/Abstract])) OR (Erelzi[Title/Abstract])) OR (Etanercept[Title/Abstract])) OR (((("Infliximab"[Mesh]) OR (Remicade[Title/Abstract])) OR (Renflexis[Title/Abstract])) OR (Infliximab[Title/Abstract])) OR (((("golimumab" [Supplementary Concept]) OR (Simponi[Title/Abstract])) OR (Golimumab[Title/Abstract])) OR (((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR (Cimzia[Title/Abstract])) OR (Certolizumab pegol[Title/Abstract])) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract] OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	1.820
EMBASE (via Elsevier)	('ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'spondyl* ankylo*':ti,ab OR 'rheumatoid spondylitis':ti,ab OR 'bechterew* disease':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'spin* ankylo*':ti,ab) AND ('tofacinib'/exp OR 'tofacinib citrate':ti,ab OR 'tasocitinib':ti,ab OR 'xeljanz':ti,ab OR 'tofacinib':ti,ab OR 'adalimumab'/exp OR 'humira':ti,ab OR 'amjevita':ti,ab OR 'cyltezo':ti,ab OR 'adalimumab':ti,ab OR 'etanercept'/exp OR 'enbrel':ti,ab OR 'erelzi':ti,ab OR 'etanercept':ti,ab OR 'infliximab'/exp OR 'remicade':ti,ab OR 'renflexis':ti,ab OR 'infliximab':ti,ab OR 'golimumab'/exp OR 'simponi':ti,ab OR 'golimumab':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'cimzia':ti,ab OR 'certolizumab':ti,ab) AND ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'random*':ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'placebo':ti,ab,tt OR 'compare':ti,tt OR 'compared':ti,tt OR 'comparison':ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR assessing:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR 'crossover':ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 samp* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt) NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR ('random cluster' NEAR/4 samp*'):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))	2.161
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees #2 (Spondyl* Ankylo*):ti,ab,kw OR ("rheumatoid spondylitis"):ti,ab,kw OR (Bechterew* Disease):ti,ab,kw OR (Marie Struempell Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 (Ankylosing Spondylitis):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 OR #3 #5 (Tofacinib):ti,ab,kw OR (tofacinib citrate):ti,ab,kw OR (tasocitinib):ti,ab,kw OR (Xeljanz):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees #7 (Adalimumab):ti,ab,kw #8 (Humira):ti,ab,kw OR (Amjevita):ti,ab,kw OR (Cyltezo):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 #6 OR #7 OR #8 #10 MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees #11 (Etanercept):ti,ab,kw #12 (Enbrel):ti,ab,kw OR (Erelzi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 #10 OR #11 OR #12 #14 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees #15 (Infliximab):ti,ab,kw #16 (Remicade):ti,ab,kw OR (Renflexis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #17 #14 OR #15 OR #16 #18 (Golimumab):ti,ab,kw OR (Simponi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #19 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #20 (Certolizumab):ti,ab,kw #21 (Cimzia):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22 #19 OR #20 OR #21 #23 #5 OR #9 OR #13 OR #17 OR #18 OR #22 #24 #4 AND #23	957
Clinicaltrials.gov	Ankylosing Spondylitis AND (Tofacinib OR Adalimumab OR Etanercept OR Infliximab OR Golimumab OR Certolizumab pegol)	166
<b>Total</b>		<b>5.104</b>

## ANEXO 3 - Fluxograma de seleção dos estudos



Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante

Relatório PI



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE SAÚDE **136**

Relatório

