

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – tofacitinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5712500	Xeljanz	Embalagem contendo 56 comprimidos revestidos por película a 5 mg	Pfizer Europe MA EEIG

**Data de autorização:** 07/08/2019

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:**

**Artrite reumatoide:** Tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença. Tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado.

**Artrite psoriática:** Tofacitinib em associação com MTX é indicado para o tratamento da artrite psoriática (APs) ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que tenham tido intolerância a uma terapêutica anterior com um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD).

**Colite ulcerosa:** Tofacitinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa (CU) moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - Tofacitinib em associação com MTX é indicado para o tratamento da artrite psoriática (APs) ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que tenham tido intolerância a uma terapêutica anterior com um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Tofacitinib em associação com MTX é indicado para o tratamento da artrite psoriática (APs) ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que tenham tido intolerância a uma terapêutica anterior com um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD).

**Realça-se a necessidade do cumprimento da dose autorizada de tofacitinib na Artrite Psoriática - 5 mg duas vezes por dia - conforme o Resumo das Características do Medicamento (RCM), atendendo aos resultados recentemente divulgados de um ensaio clínico, que revelaram um risco aumentado de embolia pulmonar e mortalidade por todas as causas em doentes a tomar tofacitinib para a AR numa dosagem superior à aprovada. Para informações mais detalhadas sobre este assunto, sugere-se a consulta da [Circular Informativa N.º 091/CD/550.20.001](#).**

**Nota:** Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento em avaliação demonstrou equivalência a adalimumab, certolizumab e ustecinumab no tratamento da artrite psoriática (APs) ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que tenham tido intolerância a uma terapêutica anterior com um DMARD.

O custo da terapêutica com Xeljanz (tofacitinib) é inferior ao custo da terapêutica com Humira (adalimumab).

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O tofacitinib é um potente inibidor seletivo da família JAK. Em ensaios enzimáticos, o tofacitinib inibe a JAK1, a JAK2, a JAK3 e, em menor extensão, a Tyk2. Pelo contrário, o tofacitinib tem um elevado grau de seletividade para outras cinases do genoma humano. Em células humanas, o tofacitinib inibe preferencialmente a sinalização por recetores heterodiméricos de citocinas que se associam com a JAK3 e/ou a JAK1 com seletividade funcional para recetores de citocinas que sinalizam através de pares de JAK2. A inibição da JAK1 e da JAK3 pelo tofacitinib atenua a sinalização de interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e de interferões de tipo I e tipo II, que irá resultar na modulação das resposta imunitária e inflamatória.</p> <p>Realça-se a necessidade do cumprimento da dose autorizada de tofacitinib na Artrite Psoriática - 5 mg duas vezes por dia - conforme o Resumo das Características do Medicamento (RCM), atendendo aos resultados recentemente divulgados de um ensaio clínico, que revelaram um risco aumentado de embolia pulmonar e mortalidade por todas as causas em doentes a tomar tofacitinib para a AR numa dosagem superior à aprovada. Para informações mais detalhadas sobre este assunto, sugere-se a consulta da <a href="#">Circular Informativa N.º 091/CD/550.20.001</a>.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Adalimumab, certolizumab, e ustecinumab
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Tendo sido avaliada a indicação terapêutica para a qual foi solicitada avaliação, e assumindo que os critérios ACR20 são habitualmente aceites como medida clínica de referência nesta patologia, e que nas medidas de segurança críticas disponíveis não existe diferença aparente, a foi considerado que o tofacitinib na indicação em avaliação e face aos comparadores adalimumab, certolizumab, e ustecinumab apresentou sugestão de comparabilidade terapêutica.</p> <p>Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:</p>

- Uma meta-análise em rede comparativa mostra que para os outcomes avaliados o tofacitinib apresenta inferioridade terapêutica na maioria das medidas de eficácia avaliadas em comparação com cada um dos comparadores, com exceção do adalimumab, certolizumab e ustecinumab.
- Nas medidas de eficácia críticas definidas pela Comissão existe sempre pelo menos um comparador que é melhor que o tofacitinib, exceto na dactilite, onde existe sugestão de comparabilidade.
- Nas medidas de segurança críticas disponíveis existe sugestão de comparabilidade.
- Assumindo que os critérios ACR20 são habitualmente aceites como medida clínica de referência nesta patologia considera-se que existe sugestão de comparabilidade entre tofacitinib 5mg e adalimumab, certolizumab e ustecinumab.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

<b>Termos de comparação</b>	Ciclo de tratamento anual
<b>Tipo de análise</b>	Análise comparativa de preços
<b>Vantagem económica</b>	<p>Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Xeljanz é inferior ao custo da terapêutica com Humira (adalimumab).</p>

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Ensaio OPAL BROADEN “Tofacitinib versus Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis”, Philip Mease, M.D., Stephen Hall, M.D., Oliver FitzGerald, M.D., Désirée van der Heijde, Ph.D., Joseph F. Merola, M.D., Francisco Avila-Zapata, M.D., Dorota Cieślak, Ph.D., Daniela Graham, M.D., Cunshan Wang, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D., Thijs Hendrikx, Ph.D., and Keith S. Kanik, M.D., October 19, 2017 N Engl J Med 2017; 377:1537-1550 DOI: 10.1056/NEJMoa161597
3. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(suppl2):31-35.
4. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, da Costa LP, Mourão AF, Silva I, Laires P, Sepriano A, Araújo F, Gonçalves S, Coelho PS, Tavares V, Cerol J, Mendes JM, Carmona L, Canhão H; EpiReumaPt study group. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. RMD Open. 2016 Jan 19;2(1):e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166. eCollection 2016.
5. Husted J, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman D. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. Aug; 2013 40(8):1349–1356.
6. Salaffi F1, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. Health Qual Life

---

Outcomes. 2009 Mar 18;7:25. doi: 10.1186/1477-7525-7-25

7. Merola JF, Herrera V, Palmer JB. Direct healthcare costs and comorbidity burden among patients with psoriatic arthritis in the USA.
8. Clin Rheumatol. 2018 Jul 26. doi: 10.1007/s10067-018-4187-y.
9. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):499-510.