

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## JYSELECA (FILGOTINIB)

*Tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes, a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

25/03/2022

---

Jyseleca (Filgotinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/03/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Filgotinib

Nome do medicamento: Jyseleca

#### **Apresentações:**

30 Comprimido revestido por película a 100 mg, nº registo 5799721

90 Comprimido revestido por película a 100 mg, nº registo 5799739

30 Comprimido revestido por película a 200 mg, nº registo 5799747

90 Comprimido revestido por película a 200 mg, nº registo 5799754

Titular da AIM: Galapagos NV

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes, a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Jyseleca (Filgotinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes, a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, em monoterapia ou em combinação com metotrexato.

A avaliação foi realizada considerando duas populações distintas no contexto terapêutico em avaliação: populações adultas com “artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos” (subpopulação 1); e com “artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos” (subpopulação 2).

## Jyseleca (Filgotinib)

Em relação à sub-população 1, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de filgotinib em relação a comparadores de interesse (adalimumab, baricitinib, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, e tofacitinib). Foi considerado benéfico o efeito do fármaco, tendo sido recomendado o seu financiamento.

Em relação à sub-população 2, também não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do filgotinib em relação aos comparadores (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tofacitinib, rituximab, baricitinib, tocilizumab e abatacept). Foi considerado benéfico o efeito do fármaco, tendo sido recomendado o seu financiamento.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com filgotinib é inferior ao custo da terapêutica com adalimumab.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistémica imunomediada de etiologia desconhecida. Caracteriza-se pela inflamação crónica da membrana sinovial, causando dor, rigidez, deformação, limitação da mobilidade e dano irreversível da cartilagem articular e do osso subcondral. As citocinas chave neste processo inflamatório são a IL-6 e o TNF. A AR envolve tipicamente as articulações das mãos, punhos, pés, joelhos, tibiotársicas e pés, de forma simétrica e aditiva. Além do envolvimento articular, esta doença é responsável por um conjunto de manifestações extra-articulares, nomeadamente pulmonares, oculares, ou do sistema cardiovascular, que levam a um excesso de mortalidade e redução da esperança de vida até 10 anos, nos casos de doença grave.

A AR é uma doença heterogénea no que se refere ao espectro da gravidade clínica, bem como nas respostas ao tratamento e no prognóstico a longo prazo. Estas características tornam particularmente importante a estratificação dos doentes em termos do fenótipo da doença que permita otimizar a terapia ao nível individual. O diagnóstico da AR permanece assente na avaliação por reumatologista, sendo estabelecido através de uma combinação de dados subjetivos, achados clínicos e exames laboratoriais, em conjunto com o padrão epidemiológico na população base. No entanto, sendo necessária a definição de coortes homogéneas e bem definidas de doentes para o propósito da investigação, foram propostos critérios de classificação para esta doença. Os mais recentes, ACR/EULAR de 2010, substituíram os anteriores critérios ACR de 1987 e foram desenhados para melhorar a acuidade da definição de caso, principalmente em fases iniciais da doença, antes da ocorrência de dano estrutural significativo ou de outras manifestações de doença avançada. Estes são atualmente os critérios aceites para a estimativa da frequência da doença em estudos epidemiológicos.

Em Portugal, foi estimada uma prevalência de 0,7% (intervalo de confiança a 95%: 0,5-0,9) na população adulta, 1,2% nas mulheres e 0,3% nos homens. Estas estimativas foram obtidas através de um estudo de base populacional (EpiReumaPt) que avaliou 10 661 adultos entre 2011 e 2013. Aplicada à estimativa da população adulta residente (8 546 942 residentes adultos em 2018), a prevalência pontual aponta para aproximadamente 60 000 doentes com AR no nosso país. A incidência de AR é estimada entre 20 e 50 casos por 100 000 habitantes-ano na Europa do Norte e na América do Norte, admitindo-se poder ser mais baixa na Europa do Sul.

Devido à sua frequência relativamente baixa, o impacto populacional da AR é menor que o atribuível a outras perturbações musculoesqueléticas como a lombalgia ou a osteoartrose. No entanto, ao nível individual, as consequências da doença são particularmente graves. Para além da dor, a AR não controlada pode resultar em graves deficiências estruturais e funcionais. Tais perdas de função condicionam limitações na capacidade laboral, nas atividades da vida diária e em restrições na participação social que influenciam negativamente a qualidade de vida relacionada com a saúde e implicam consideráveis custos em cuidados de saúde, apoio social e absentismo laboral. O efeito da AR nas componentes física e mental da qualidade de vida fica demonstrado na comparação com a população geral, mas principalmente no achado de que os doentes com AR apresentam, em várias componentes, pontuações consistentemente mais baixas que os indivíduos com hipertensão, diabetes tipo 2, enfarte agudo do miocárdio ou depressão clínica. A perda de capacidade laboral está diretamente relacionada com a atividade inflamatória da AR, que condiciona limitação funcional, dor e pior qualidade de vida.

No que diz respeito ao impacto económico da doença, uma revisão mais recente publicada em 2018 estima, nos EUA, custos diretos médicos superiores a 12 mil dólares por ano por doente, que ascendem a 36 mil dólares nos doentes em terapia com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (bDMARDs). Destes custos, são especificamente devidos à AR aproximadamente 4 mil dólares na totalidade dos doentes e 20 mil dólares nos doentes em terapia com bDMARDs. As estimativas atuais são resultado das grandes mudanças na distribuição dos custos da AR nas últimas duas décadas: na Alemanha, verificou-se um aumento substancial nos custos diretos na década 2002-2011 atribuível à utilização de terapias biológicas (de 4914 para 8206 euros nos doentes com idade entre 18 e 64 anos e de 4100 para 6221 euros acima dos 64 anos). Esse aumento pode, em

grande parte, ser compensado pela diminuição dos custos diretos com internamentos e dos custos indiretos relacionados com o absentismo laboral e reformas antecipadas no mesmo período.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O filgotinib é um inibidor de cinase de Janus (JAK), uma família de tirosina cinases intra-celulares, fundamentais na transdução do sinal mediado por citocinas, através da via JAK-STAT. In vitro, o filgotinib é um inibidor altamente seletivo da JAK1, inibindo em menor escala a JAK2, o que pode mitigar o efeito da inibição da JAK2 na eritropoiese e mielopoiese. O seu metabolito ativo também inibe seletivamente a JAK1, embora com uma potência muito inferior. A inibição da JAK1 bloqueia a sinalização de várias citocinas pró-inflamatórias importantes na fisiopatologia da AR.

O tratamento da AR tem como objetivo a remissão, sendo para isso essencial aliviar os sintomas, controlar a inflamação, impedir o dano estrutural, maximizar a função e a qualidade de vida. A escolha dos fármacos depende das características da doença e do doente. Recomenda-se iniciar com um fármaco clássico sintético modificador da doença (csDMARD) como seja o metotrexato (MTX), ou, em caso de contra-indicação para MTX, utilizar leflunomida ou sulfassalazina, associado ou não a corticoterapia em baixa dose. Caso a resposta seja insuficiente ou se documente intolerância e não estejam presentes fatores de mau prognóstico, pode-se tratar estes doentes com um segundo csDMARD. Se existirem fatores de mau prognóstico recomenda-se associar um agente biológico (bDMARD) ou um inibidor de JAK. Em caso de resposta insuficiente, perda de resposta ou intolerância deve a terapêutica biológica ou com inibidor de JAK ser alterada para um segundo medicamento biológico ou um inibidor de JAK, se o doente ainda não tiver sido tratado com um medicamento desta classe.

Embora estejam disponíveis na prática clínica vários agentes biológicos (5 bloqueadores do TNF - adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab –, um bloqueador da IL6 – tocilizumab –, um bloqueador da co-estimulação – abatacept –, um anticorpo antiCD20 – rituximab – e inibidores de JAK (baricitinib e tofacitinib), estes não são eficazes em todos os doentes e, ao longo do tempo, pode haver perda de resposta. Nestas circunstâncias a prática clínica é mudar para outro DMARD, preferencialmente com um mecanismo de ação diferente, até esgotar as opções terapêuticas disponíveis.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de filgotinib no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes, a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, em monoterapia ou em combinação com metotrexato.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação do filgotinib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos (sub-população 1)	Filgotinib	Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Tocilizumab Tofacitinib Baricitinib
Doentes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (sub-população 2)	Filgotinib	Abatacept Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tocilizumab Tofacitinib Baricitinib

A intervenção e o comparador poderão ser usados em associação com metotrexato ou isoladamente.

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Melhoria da artrite avaliada por um índice composto aceite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	8	Crítico
Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	6	Importante
Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	8	Crítico
Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	9	Crítico
Progressão de dano estrutural	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	7	Crítico
Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	8	Crítico
Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	8	Crítico
Mortalidade	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Meta-análise<sup>2</sup> em rede comparando filgotinib com comparadores

#### Métodos

#### *Recuperação de informação*

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>2</sup> que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia dos tratamentos usados no tratamento farmacológico da artrite reumatoide em duas populações: a) doentes adultos com artrite reumatoide ativa, moderada a severa, com resposta inadequada ou intolerância a DMARDs convencionais (cDMARDs); b) doentes adultos com artrite reumatoide ativa, moderada a severa, com resposta inadequada ou intolerância a DMAD biológicos.

A pesquisa foi realizada em 21 de Dezembro de 2019, sem restrição de data. Esta análise teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) os tratamentos da artrite reumatoide ativa moderada a grave nas 2 populações definidas anteriormente, procurando identificar estudos aleatorizados e controlados que avaliassem a atividade da doença utilizando os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR).

## Jyseleca (Filgotinib)

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline e Cochrane Library. Foram também pesquisados os resumos das seguintes reuniões médicas: EULAR meetings de 2019 e 2020, e ACR's annual meetings de 2019 e 2020.

### *Análise dos estudos incluídos*

#### *Meta-análise e comparações indiretas*

A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre filgotinib e comparadores. Assim, a empresa procedeu a comparações indiretas utilizando meta-análise em rede.

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respectivos intervalos credíveis a 95%, e foi usada a distribuição posterior para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo *efeito-fixo* e *efeitos-aleatórios*, e foram utilizadas técnicas Bayesianas.

Para avaliar a heterogeneidade e inconsistência entre estudos foram usadas as seguintes técnicas:  $I^2$  Higgins (meta-análise), Q Cochran para a rede total e, no caso de comparações duplicadas, *node-splitting*.

## Resultados

### *Recuperação de informação*

Foram identificados 6.311 estudos, dos quais 57 referências, correspondendo a 21 estudos na sub-população 1, e 5 estudos na sub-população 2, que foram o objeto da corrente análise.

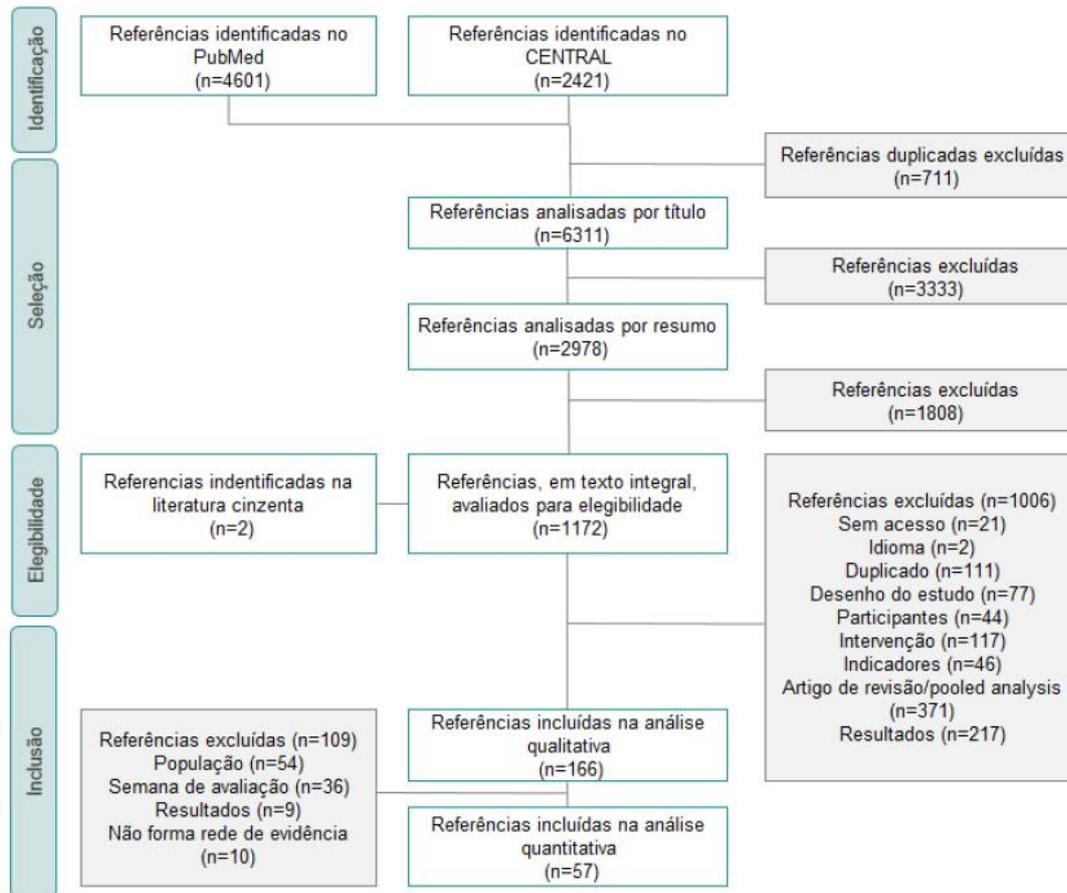
Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

### *Estudos incluídos na avaliação*

O estudo considerado relevante foi a meta-análise em rede<sup>2</sup> comparando filgotinib com comparadores de interesse, nas duas sub-populações definidas na matriz de avaliação. A evidência submetida com dados da população de interesse incluiu 21 estudos na subpopulação 1 (comparando filgotinib com adalimumab, tocilizumab, certolizumab pegol, tofacitinib, e baricitinib), e 5 estudos na subpopulação 2 (comparando filgotinib com baricitinib a certolizumab pegol).

A Comissão não conseguiu identificar no relatório técnico com as comparações indiretas, dois dos estudos da Tabela com os estudos incluídos na rede de evidência da subpopulação 1.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



Fonte: Extraído de referência 2

Doentes adultos com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos

### Características dos estudos incluídos

O estudo ACT RAY foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, com a duração de 2 anos, que incluiu 556 doentes, com artrite reumatoide ativa apesar de medicados com metotrexato, que foram aleatorizados na relação de 1:1 para continuarem metotrexato com adição de tocilizumab 8 mg/Kg cada 4 semanas (n=277), ou para mudarem para tocilizumab e placebo (n=276). O *endpoint* primário foi a taxa de remissão DAS28-velocidade de sedimentação (VS) na semana 24. Os *endpoints* secundários incluíram a variação média do DAS28-VS, resposta ACR20, ACR50, ACR70 e ACR 90, percentagem de doentes com DAS28<3,2 (baixa

## Jyseleca (Filgotinib)

atividade da doença), remissão definida por um simplified disease activity index  $\leq 3,3$ . Foram também avaliados sintomas, qualidade de vida, e progressão da lesão estrutural.

O estudo ADACTA foi um estudo de fase 4, randomizado, em dupla ocultação, *double dummy*, que incluiu 326 doentes, com artrite reumatoide há pelo menos 6 meses, que tinham feito previamente metotrexato mas que não tinham tolerado ou eram candidatos inapropriados para continuarem metotrexato na opinião do investigador, que foram aleatorizados na relação de 1:1 para receberem tocilizumab 8 por Kg intravenoso cada 4 semanas (n= 163), ou adalimumab 40 mg cada 2 semanas por via subcutânea (n=163). Os doentes tinham de suspender os csDMARD pelo menos duas semanas antes da entrada em estudo (exceto leflunomida). Os endpoints foram avaliados na semana 24. O *endpoint* primário foi a variação média do DAS28-VS. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR20, ACR50 e ACR70; a proporção de doentes atingindo um DAS28  $< 2,6$ , a proporção de doentes atingindo um DAS28  $\leq 3,2$ , proporção de doentes com boa resposta EULAR, e proporção de doentes com resposta boa ou moderada EULAR. Este estudo aparentemente não está incluído em nenhum dos diagramas da rede, que não incluem adalimumab e tocilizumab em monoterapia.

O estudo DANCER foi um estudo de fase IIb, aleatorizado, em dupla ocultação, *double dummy*, que incluiu 465 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave ativa há pelo menos 6 meses, apesar de medicados com metotrexato na dose de 10 a 25 mg/semana oral ou parentérico há pelo menos 12 semanas, com uma dose estável há 4 semanas, que foram aleatorizados para 3 grupos de tratamento, que incluíram várias doses de rituximab ou placebo. Este estudo não inclui nenhum dos comparadores de interesse e não foi usado para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não pode ter sido incluído.

O estudo DARWIN 1 foi um estudo de fase IIb, com 24 semanas de duração, aleatorizado, em dupla ocultação, *de procura de dose*, que incluiu 594 doentes, com artrite reumatoide há pelo menos 6 meses, ativa (com  $\geq 6/66$  articulações inchadas e  $\geq 8/68$  articulações dolorosas), que, na opinião do investigador, tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1:1:1:1 para receberem filgotinib 50 mg, 100 mg, ou 200 mg, uma vez por dia ou duas vezes por dia, em combinação com metotrexato, ou placebo. Na semana 12, todos os doentes do grupo placebo, e os doentes no grupo filgotinib 50 mg que não apresentassem uma melhoria de 20% na contagem de articulações inchadas (baseado em 66 articulações), ou dolorosas (baseado em 68 articulações, eram realocados a filgotinib 100 mg uma vez por dia ou filgotinib 50 mg duas vezes por dia. O *endpoint* primário foi ACR20 avaliado na semana 12. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR20, ACR50 e ACR70; a proporção de doentes atingindo um DAS28-PCR  $\leq 3,2$ , proporção de doentes com boa resposta EULAR, e qualidade de vida (HAQ-DI).

O estudo DARWIN 2 foi um estudo de fase IIb, com 24 semanas de duração, aleatorizado, em dupla ocultação, *de procura de dose*, que incluiu 283 doentes, com artrite reumatoide há pelo menos 6 meses, ativa (com  $\geq 6/66$  articulações inchadas e  $\geq 8/68$  articulações dolorosas), que, na opinião do investigador, tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1:1 para receberem filgotinib 50 mg uma vez por dia (n= 72) filgotinib 100 mg uma vez por dia (n= 70), filgotinib 200 mg uma vez por dia (n=69), ou placebo (n= 72). Os doentes tinham de suspender o metotrexato antes da entrada em estudo. Na semana 12, todos os doentes do grupo placebo, e os doentes no grupo filgotinib 50 mg que não apresentassem uma melhoria de 20% na contagem de articulações inchadas (baseado em 66 articulações), ou dolorosas (baseado em 68 articulações, eram alocados a filgotinib 100 mg. O *endpoint* primário foi ACR20 avaliado na semana 12. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR20, ACR50 e ACR70; a proporção de doentes atingindo um DAS28-PCR  $\leq 3,2$ , proporção de doentes com boa resposta EULAR, e qualidade de vida (HAQ-DI).

O estudo EXXELERATE foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 104 semanas, em dupla ocultação até à semana 12, e oculto para o investigador daí em diante, que incluiu 915 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa ( $\geq 4/28$  articulações inchadas), com DAS28-VS superior a 3,2, sem referência à data do diagnóstico, que não tinham recebido previamente um bDMARD, e que tinham de ter recebido metotrexato durante pelo menos 12 semanas, incluindo uma dose estável de entre 15 e 25 mg por semana por via oral ou

## Jyseleca (Filgotinib)

subcutânea nos últimos 28 dias, que foram aleatorizados na relação de 1:1 para receberem certolizumab pegol 400 mg SC nas semanas 0, 2, e 4, seguido de 200 mg SC cada duas semanas (n= 457) ou adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas (n=457), ambos em combinação com metotrexato na dose de 15 a 25 mg por semana por via subcutânea ou endovenosa. As medidas eficácia primária incluíram a proporção de doentes com resposta ACR20 às 12 semanas, e a percentagem de doentes com DAS28-VS $\leq$ 3,2 na semana 104. Os doentes não respondedores na semana 12, mudavam para o braço contrário. Neste caso eram considerados não respondedores mesmo se o DAS28-VS fosse igual ou inferior a 3,2 na semana 104. Os doentes que apesar do cruzamento não obtivessem um DAS28-VS $\leq$ 3,2 às 24 semanas, saíam do estudo por resposta inadequada.

O estudo FINCH 1, foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com a duração de 52 semanas, que incluiu 1650 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave, ativa, com uma resposta inadequada a metotrexato, e que tinham de ter recebido metotrexato durante pelo menos 12 semanas, incluindo uma dose estável de entre 7,5 mg e 25 mg por semana por via oral ou subcutânea nas últimas 4 semanas, que foram aleatorizados na relação de 3:3:2:3 para receberem filgotinib 200 mg (n= 477), Filgotinib 100 mg (n= 480), adalimumab 40 mg (n=325), ou placebo (n= 477), todos em combinação com metotrexato na dose de 15 a 25 mg por semana por via subcutânea ou endovenosa. Na semana 24, todos os doentes alocados a placebo que continuavam a receber a medicamento de estudo, foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem filgotinib 100 mg por dia ou filgotinib 200 mg por dia. A medida eficácia primária foi a proporção de doentes com resposta ACR20 às 12 semanas. Os doentes não respondedores na semana 14, descontinuavam o tratamento e recebiam tratamento padrão à escolha do investigador.

O estudo MEASURE, foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 132 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave há mais de 6 meses, ativa, ( $\geq$ 6 articulações inchadas e  $\geq$ 6 articulações dolorosas), com resposta inadequada a doses estáveis de metotrexato, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tocilizumab 8 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas (N= 69), ou placebo (n= 63), todos em combinação com metotrexato 10 a 25 mg por semana. Os doentes com resposta inadequada a agentes anti-TNF nos últimos 6 meses eram excluídos. Do total, 30% dos doentes no grupo placebo, e 39% no grupo tocilizumab tinham recebido previamente agentes anti-TNF. O estudo avaliou o efeito do tratamento num conjunto de parâmetros bioquímicos (lípidos) e rigidez arterial por doppler. Assim, embora este estudo incluía doentes com resposta inadequada a metotrexato, incluiu uma percentagem significativa de doentes que já tinham feito a conversão para DMARD biológicos previamente, pelo que, na nossa perspetiva, teria sido preferível não incluir este estudo.

O estudo OPTION, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 623 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave há mais de 6 meses, ativa, ( $\geq$ 6/66 articulações inchadas e  $\geq$ 8/68 articulações dolorosas), que tinham de ter recebido previamente metotrexato durante pelo menos 12 semanas, numa dose estável de 10 a 25 mg por semana há pelo menos 8 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem tocilizumab 8 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas (N= 205), tocilizumab 4 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas (n= 213), ou placebo (n= 202), todos em combinação com metotrexato 10 a 25 mg por semana. Só a dose de tocilizumab 8 mg/Kg está de acordo com a posologia aprovada. A medida de eficácia primária foi proporção de doentes com resposta ACR20 na semana 24. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), recebiam terapêutica de resgate com tocilizumab 8 mg/Kg.

O estudo de Kremer et al 2012, foi um estudo de fase IIb, aleatorizado, de procura de dose, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 507 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave há mais de 6 meses, ativa, ( $\geq$ 6/68 articulações dolorosas à palpação e  $\geq$ 6/66 articulações dolorosas), que tinham de ter recebido previamente metotrexato durante pelo menos 16 semanas, numa dose estável de 7,5 a 25 mg por semana há pelo menos 6 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1:1, para receberem tofacitinib nas doses de 1 mg bid (n= 71), 3 mg bid (n= 68), 5 mg bid (n= 71), 10 mg bid (n= 75), 15 mg bid (n=

## Jyseleca (Filgotinib)

75), ou placebo (n= 69), todos em combinação com metotrexato. Só a dose de tofacitinib 5 mg bid está de acordo com a posologia aprovada. A medida de eficácia primária foi proporção de doentes com resposta ACR20 na semana 12. Os doentes podiam ter recebido previamente DMARD biológicos, que tinham de interromper pelo menos 4 semanas antes. Do total, 5,6% dos doentes no grupo tofacitinib 5 mg bid apresentavam falência prévia a pelo menos um agente anti-TNF. Por este motivo este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

O estudo de Matsubara et al, foi um estudo de fase 4, aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 52 semanas, que incluiu 406 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa, que tinham de ter recebido previamente metotrexato durante pelo menos 3 meses, numa dose superior ou igual a 6 mg por semana, que foram aleatorizados, numa relação 1:1, para receberem abatacept na dose de 10 mg/kg mais metotrexato (n= 203), ou placebo mais metotrexato (n= 202). Este estudo não inclui nenhum dos comparadores de interesse e não foi usado para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não pode ter sido incluído.

O estudo ORAL SCAN, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 meses, em dupla ocultação, que incluiu 800 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave, ativa, que tinham de ter recebido previamente metotrexato durante pelo menos 4 meses, numa dose estável de 10 a 25 mg por semana há pelo menos 6 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 4:4:1:1, para receberem tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia (N= 321), tofacitinib 10 mg oral duas vezes por dia (n= 316), placebo depois mudado para tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia (n= 81), ou placebo depois mudado para tofacitinib 10 mg oral duas vezes por dia (n= 79), todos em combinação com metotrexato 10 a 25 mg por semana. Só a dose de tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia está de acordo com a posologia aprovada. A medidas de eficácia primária incluíram a proporção de doentes com resposta ACR20 na semana 24, a variação do Modified Total Sharp Score avaliado na semana 24, a variação da pontuação HAQ-DI avaliada na semana 12, e a proporção de doentes com DAS28\_VS inferior a 2,6 na semana 24. Este estudo não incluiu terapêutica de resgate em caso de falência até ao mês 6. Este estudo foi incluído na rede de evidência ACR às 12 e 24 semanas. O efeito do tratamento nas duas doses (5 e 10 mg) foi avaliado separadamente.

O estudo ORAL STANDARD, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 12 meses, em dupla ocultação, que incluiu 717 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave, ativa ( $\geq 6/66$  articulações inchadas e  $\geq 8/68$  articulações dolorosas), que tinham de ter recebido previamente metotrexato numa dose entre 7,5 mg a 25 mg por semana, que foram aleatorizados, numa relação de 4:4:4:1:1, para receberem tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia (N= 204), tofacitinib 10 mg oral duas vezes por dia (n= 201), adalimumab 40 mg SC cada duas semanas, placebo depois mudado para tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia (n= 56), placebo depois mudado para tofacitinib 10 mg oral duas vezes por dia (n= 52), todos em combinação com metotrexato. Na semana 12, os doentes alocados aos grupos placebo com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), foram alocados de forma aleatória para tofacitinib 5 mg ou 10 mg. No mês 6, todos os doentes a receber placebo foram mudados para tofacitinib de forma oculta. Só a dose de tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia está de acordo com a posologia aprovada. Os doentes inicialmente alocados a tofacitinib ou adalimumab com resposta inadequada, mantinham o seu tratamento anterior. A medidas de eficácia primária incluíram a proporção de doentes com resposta ACR20 na semana 24, a variação da pontuação HAQ-DI avaliada na semana 24, e a proporção de doentes com DAS28\_VS inferior a 2,6 na semana 24. Este estudo incluiu terapêutica de resgate no mês 3 em caso de falência. Este estudo foi incluído na rede de evidência ACR às 12 e 24 semanas. O efeito do tratamento nas duas doses de tofacitinib (5 e 10 mg) foi avaliado separadamente.

O estudo RAPID-1, foi um estudo aleatorizado, de fase 3, com a duração de 52 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 982 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide há mais de 6 meses mas há menos de 15 anos, ativa (pelo menos 9 articulações inchadas e 9 articulações dolorosas) apesar de medicados com metotrexato há pelo menos 6 meses e em dose estável de pelo menos 10 mg por semana há pelo menos 2 meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem certolizumab pegol 400 mg SC nas semanas 0, 2, e 4, e

## Jyseleca (Filgotinib)

subsequentemente, 200 mg SC cada duas semanas (n=393), certolizumab pegol 400 mg SC nas semanas 0, 2, e 4, e subsequentemente, 400 mg SC cada duas semanas (n=390), ou placebo (n= 199), todos em combinação com metotrexato. Só a dose de 200 mg está de acordo com a dose aprovada. Durante o estudo, os doentes continuaram a receber a mesma dose de metotrexato que estavam a receber à data de entrada no estudo. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas) nas semanas 12 e 14, saíram do estudo. As medidas de eficácia primária foram a resposta ACR20 avaliada na semana 24, e a variação na pontuação Sharp total modificada entre o basal e a semana 52.

O estudo RA-SCORE, foi um estudo randomizado, de fase 3, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 185 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide há mais de 6 meses mas há menos de 10 anos, ativa (DAS28-PCR $\geq$ 3,2) apesar de medicados com metotrexato há pelo menos 12 semanas com uma dose entre 12,5 e 25 mg por semana e em dose estável há pelo menos 4 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem rituximab 500 mg (n= 62) ou 1000 mg (n= 60) nos dias 1 e 15, ou placebo (n= 63), todos em combinação com metotrexato. Os doentes não podiam ter recebido previamente bDMARD. Só a dose de 1000 mg está de acordo com a dose aprovada. Durante o estudo, os doentes continuaram a receber a mesma dose de metotrexato que estavam a receber à data de entrada no estudo. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas) podiam receber terapêutica de resgate. A medida de eficácia primária foi a variação, entre o basal e a semana 24, na pontuação de erosões avaliadas por RMN. Este estudo não inclui nenhum dos comparadores de interesse e não foi usado para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não pode ter sido incluído.

O estudo SURPRISE, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, aberto, que incluiu 233 doentes, com idades entre 20 e 75 anos, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave há menos de 10 anos, ativa (DAS28 $>$ 3,2), com uma resposta inadequada a metotrexato 6 mg/semana durante pelo menos 8 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tocilizumab 8 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas adicionado a metotrexato (N= 118), ou tocilizumab 8 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas isoladamente (n= 115). Não é descrita a existência de terapêutica de resgate. A medida de eficácia primária foi a proporção de doentes em remissão (DAS28-VS $<$ 2,6) na semana 24.

O estudo de Kremer et al 2002, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 24 semanas, que incluiu 263 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa, que tinham de ter recebido previamente metotrexato durante pelo menos 6 meses, numa dose 10 a 20 mg por semana, que foram aleatorizados, numa relação 1:1, para receberem leflunomida mais metotrexato (n= 130), ou placebo mais metotrexato (n= 133). Este estudo não inclui nenhum dos comparadores de interesse e não foi usado para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não pode ter sido incluído.

O estudo de Taylor et al 2015 (RA-BEAM), foi um estudo aleatorizado, de fase 3, com a duração de 52 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 1307 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide, ativa (pelo menos 6/66 articulações inchadas e 6/68 articulações dolorosas), com uma resposta inadequada com metotrexato, apesar de medicados com metotrexato há 12 semanas e em dose estável de 15 a 25 mg por semana há pelo menos 2 meses, que foram aleatorizados, numa relação de 3:3:2, para receberem baricitinib 4 mg uma vez por dia (n= 487), adalimumab 40 mg de 2 em 2 semanas (n= 330), ou placebo (n= 488), todos em combinação com metotrexato. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas) nas semanas 14 e 16, recebiam terapêutica de resgate em regime aberto com baricitinib. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 avaliada na semana 12.

O estudo de Taylor et al 2013, foi um estudo aleatorizado, de fase IIb, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 301 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide, ativa (pelo menos 8/66 articulações inchadas e 8/68 articulações dolorosas), com uma resposta inadequada com metotrexato, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1:1:1, para receberem baricitinib (1, 2, 4, ou 8 mg uma vez por dia ou placebo,

todos em combinação com metotrexato. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 avaliada na semana 12.

***Resumo das características dos estudos na população de doentes adultos com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos***

O TAIM reporta que a revisão sistemática identificou 21 estudos referentes à sub-população 1. Contudo, a verificação das características basais destes estudos levou à constatação de que 4 dos estudos não incluem nenhum dos comparadores de interesse e não foram usados para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não podem ter sido incluídos na rede de evidência (Kremer et al 2002, RA-SCORE, Matsubara et al, e DANCER). Adicionalmente, no estudo de Kremer et al 2012, 5,6% dos doentes no grupo tofacitinib 5 mg bid apresentavam falência prévia a pelo menos um agente anti-TNF e, por este motivo, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência (para além de doentes com resposta inadequada a metotrexato inclui doentes com resposta inadequada a biológicos). Assim, dos estudos identificados na RSL pelo TAIM apenas 17 estudos podem ter sido incluídos na rede de evidência, e apenas 16 estudos deveriam ter sido incluídos.

Adicionalmente, existem pelo menos 15 estudos que, embora cumprindo os critérios de inclusão na RSL, não foram identificados na RSL realizada pelo TAIM. Alguns desses estudos teriam permitido a comparação com rituximab, golimumab e etanercept, que eram comparadores de interesse e não estão incluídos na RSL e rede de evidência submetida pelo TAIM. Descreve-se a seguir de forma resumida as características destes estudos.

O estudo **REALISTIC**, foi um estudo randomizado, de fase 3, com a duração de 12 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 1.063 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide há pelo menos 3 meses, ativa ( $\geq 4/28$  articulações inchadas e  $\geq 5/28$  articulações dolorosas) apesar de medicados com um csDMARD (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, cloroquina, azatioprina ou ouro), que foram aleatorizados, numa relação de 4:1, para receberem certolizumab pegol 400 mg SC nas semanas 0, 2, e 4, e subsequentemente, 200 mg SC cada duas semanas (n=851), ou placebo (n= 212), em combinação com o csDMARD que se encontravam a receber (se algum) à data de início do estudo. Os doentes previamente medicados com etanercept ou anacina tinham de interromper este tratamento pelo menos um mês antes, e se medicados com outros bDMARD tinham de interromper esta terapêutica dois meses antes. Os doentes não podiam ter recebido previamente mais de dois bDMARD. Os doentes não recebiam qualquer terapêutica de resgate em caso de falência de tratamento. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 avaliada na semana 12.

O estudo ARMADA foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 399 doentes, com artrite reumatoide ativa, com resposta inadequada ao metotrexato e a pelo menos mais um csDMARD (mas não a mais de 4), que foram aleatorizados na relação de 1:1:1:1 para receberem adalimumab 20 mg SC cada duas semanas (n= 69), adalimumab 40 mg SC cada duas semanas (n= 67), adalimumab 80 mg SC cada duas semanas (n= 73), ou placebo (n= 62), todos em combinação com metotrexato. Com exceção do metotrexato, todos os outros csDMARD foram suspensos 4 semanas antes do estudo. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 às 24 semanas. As medidas de eficácia secundária foram as respostas ACR50 e ACR70 às 24 semanas, qualidade de vida (SF-36), escala de fadiga (FACIT), e atividade da doença.

O estudo CHANGE foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 352 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave, ativa, com resposta inadequada a um csDMARD, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1:1 para receberem em monoterapia adalimumab 20 mg SC cada duas semanas (n= 87), adalimumab 40 mg SC cada duas semanas (n= 91), adalimumab 80 mg SC cada duas semanas (n= 87), ou placebo (n= 87). Os doentes que receberam previamente um csDMARD

## Jyseleca (Filgotinib)

tiveram de interrompê-lo pelo menos 28 dias antes do estudo. A medida de eficácia primária foi a proporção de resposta ACR20 avaliada na semana 24, entre adalimumab 40 e placebo, e entre adalimumab 80 mg e placebo.

O estudo de Keystone e colaboradores foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 52 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 619 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave, ativa, com resposta inadequada a metotrexato, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1 para receberem em adalimumab 20 mg SC cada duas semanas (n= 212), adalimumab 40 mg SC cada duas semanas (n= 207), ou placebo (n= 200), todos em combinação com metotrexato. Os doentes tinham de ter recebido metotrexato durante pelo menos 3 meses, e com uma dose estável há pelo menos 4 semanas (12,5 mg a 25 mg por semana). Outros csDMARD que não metotrexato tinham de ser interrompidos 28 dias antes do estudo. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 na semana 24. As medidas de eficácia secundária incluíram as respostas ACR50 e ACR70 na semana 24, a função física avaliada pelo HAQ-DI, e a qualidade de vida avaliada pelo SF-36

O estudo de Edwards e colaboradores foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com a duração de 48 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 161 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide moderada a grave, ativa (8 articulações dolorosas e 8 articulações inchadas), com resposta inadequada a metotrexato, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1:1 para receberem em metotrexato na dose mínima de 10 mg por semana (n= 40), rituximab (n= 40), rituximab em combinação com ciclofosfamida na dose de 750 mg nos dias 3 e 17 (n= 41), ou rituximab em combinação com metotrexato na dose mínima de 10 mg por semana (n= 40). Os doentes tinham de ter recebido metotrexato como único csDMARD durante pelo menos 16 semanas, e com uma dose estável há pelo menos 4 semanas. O rituximab foi administrado na dose de 1000 mg endovenoso nos dias 1 e 15. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR50 avaliada na semana 24. As medidas de eficácia secundária incluíram as respostas ACR20 e ACR70, a evolução da atividade da doença (DAS28), e a resposta EULAR.

O estudo GO-FORTH foi um estudo de fase 2/3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 269 doentes japoneses, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa ( $\geq 4/66$  articulações inchadas e  $\geq 4/68$  articulações dolorosas), diagnosticada há pelo menos 3 meses, que tinham de ter recebido previamente metotrexato oral numa dose de pelo menos 6 mg por semana durante pelo menos 3 meses, incluindo uma dose estável de entre 6 e 8 mg por semana por via oral ou nas últimas 4 semanas, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1 para receberem golimumab 50 mg SC cada 4 semanas (n=89), golimumab 100 mg SC cada 4 semanas (n= 90), ou placebo (n= 90), todos em combinação com metotrexato. As doses de metotrexato não foram ajustadas durante o estudo a não ser que fosse necessário por toxicidade. Só a dose de 50 mg está de acordo com a dose aprovada. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 na semana 14. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), recebiam terapêutica de resgate (no grupo placebo, golimumab 50 mg; no grupo golimumab 50 mg, golimumab 100 mg, e no grupo golimumab 100 mg, mantinham o tratamento anterior).

O estudo GO-FORWARD foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 52 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 444 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa ( $\geq 4/66$  articulações inchadas e  $\geq 4/68$  articulações dolorosas), diagnosticada há pelo menos 3 meses, que tinham de ter recebido previamente metotrexato oral numa dose de pelo menos 15 mg por semana nos últimos 3 meses, incluindo uma dose estável de entre 15 e 25 mg por semana nas últimas 4 semanas, que foram aleatorizados na relação de 3:3:2:2 para receberem placebo mais metotrexato oral (grupo 1, n= 133), placebo mais golimumab 100 mg SC cada 4 semanas (grupo 2, n= 133), golimumab 50 mg SC cada 4 semanas mais metotrexato oral (grupo 3, n=89), ou golimumab 100 mg SC cada 4 semanas mais metotrexato oral (grupo 4, n= 89). Só a dose de 50 mg em associação com metotrexato está de acordo com o regime aprovado. As doses de metotrexato não foram ajustadas durante o estudo a não ser que fosse necessário por toxicidade. As medidas de eficácia primária foram a resposta ACR20 na semana 14 e a variação do HAQ-DI entre o basal e a semana 24. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), recebiam

## Jyseleca (Filgotinib)

terapêutica de resgate (no grupo 1, golimumab 50 mg; no grupo 2, metotrexato; no grupo 3, golimumab 100 mg; e no grupo 4, mantinham o tratamento anterior).

O estudo JESMR foi um estudo randomizado, com a duração de 52 semanas, aberto, que incluiu 151 doentes japoneses, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa ( $\geq 6$  articulações inchadas e  $\geq 6$  articulações dolorosas), diagnosticada há pelo menos 3 meses, que tinham de ter recebido previamente metotrexato oral numa dose entre 6 e 8 mg por semana por via oral, que foram aleatorizados na relação de 1:1 para receberem metotrexato 6 a 8 mg por semana mais etanercept 25 mg duas vezes por semana, ou etanercept 25 mg duas vezes por semana, isoladamente. As doses de metotrexato não foram ajustadas durante o estudo a não ser que fosse necessário por toxicidade. As medidas de eficácia primária foram a resposta ACR50 e atividade da doença (DAS28) na semana 24.

O estudo de Kim e colaboradores (2013), foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 30 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 143 doentes coreanos, com diagnóstico de artrite reumatoide, que tinham de ter recebido previamente metotrexato oral ou endovenoso durante pelo menos 3 meses, numa dose estável de 12,5 mg por semana há pelo menos 4 semanas, com artrite reumatóide ativa ( $\geq 6$  articulações inchadas e  $\geq 6$  articulações dolorosas), que foram aleatorizados na relação de 1:1 para receberem infliximab 3 mg/Kg endovenoso nas semanas 0, 2, 6, e cada 8 semanas a partir daí (n= 71), ou placebo (72), ambos em combinação com metotrexato. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 na semana 30.

O estudo de Moreland e colaboradores, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 234 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa apesar de terem recebido previamente um csDMARD, que foram aleatorizados para receberem etanercept 10 mg SC duas vezes por semana, etanercept 25 mg SC duas vezes por semana, ou placebo. todos em combinação com metotrexato. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 e ACR50 avaliadas aos 3 e 6 meses. Só a dose de 25 mg duas vezes por semana está de acordo com a dose aprovada.

O estudo ORAL SYNC (abstract), foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 12 meses, em dupla ocultação, que incluiu 792 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa, que tinham de ter recebido previamente metotrexato, que foram aleatorizados, numa relação de 4:4:1:1, para receberem tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg oral duas vezes por dia, placebo depois mudado para tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia, placebo depois mudado para tofacitinib 10 mg oral duas vezes por dia, todos em combinação com metotrexato. Na semana 12, os doentes alocados aos grupos placebo com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), foram alocados de forma aleatória para tofacitinib 5 mg ou 10 mg. No mês 6, todos os doentes a receber placebo foram mudados para tofacitinib de forma oculta. Só a dose de tofacitinib 5 mg oral duas vezes por dia está de acordo com a posologia aprovada. Os doentes inicialmente alocados a tofacitinib com resposta inadequada, mantinham o seu tratamento anterior. As medidas de eficácia primária incluíram a proporção de doentes com resposta ACR20 na semana 52, a variação da pontuação HAQ-DI avaliada na semana 52, e a proporção de doentes com DAS28\_VS inferior a 2,6 na semana 52.

O estudo RA-BEAM, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 52 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 1.307 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa ( $\geq 6/66$  articulações inchadas e  $\geq 6/68$  articulações dolorosas), com uma resposta inadequada ao metotrexato, que tinham de ter recebido previamente metotrexato durante pelo menos 12 semanas, e com uma dose estável entre 15 mg e 25 mg por semana há pelo menos 8 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 3:3:2, para receberem baricitinib 4 mg oral uma vez por dia (n=487), placebo, mudado para baricitinib na semana 24 (n=488), ou adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas (n= 330), todos em combinação com metotrexato. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), receberam terapêutica de resgate em regime aberto com baricitinib 4 mg por dia. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 na semana 12.

## Jyseleca (Filgotinib)

O estudo RA-BUILD, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 684 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide ativa ( $\geq 6/66$  articulações inchadas e  $\geq 6/68$  articulações dolorosas), com uma resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um csDMARD, que tinham de ter recebido previamente um csDMARD (foram excluídos os doentes que receberam previamente um bDMARD) durante pelo menos 12 semanas, e com uma dose estável há pelo menos 8 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem baricitinib 4 mg oral uma vez por dia (n=227), baricitinib 2 mg por dia (n= 229), ou placebo (n=228), adicionados a qualquer terapêutica background estável. Abaixo dos 75 anos a dose aprovada é de 4 mg. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas), receberam terapêutica de resgate em regime aberto com baricitinib 4 mg por dia. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 na semana 12.

O estudo RAPID-2, foi um estudo randomizado, de fase 3, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 619 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide há mais de 6 meses mas há menos de 15 anos, ativa (pelo menos 9 articulações inchadas e 9 articulações dolorosas) apesar de medicados com metotrexato há pelo menos 6 meses e em dose estável de pelo menos 10 mg por semana há pelo menos 2 meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem certolizumab pegol 400 mg SC nas semanas 0, 2, e 4, e subsequentemente, 200 mg SC cada duas semanas (n=246), certolizumab pegol 400 mg SC nas semanas 0, 2, e 4, e subsequentemente, 400 mg SC cada duas semanas (n=246), ou placebo (n= 127), todos em combinação com metotrexato. Só a dose de 200 mg está de acordo com a dose aprovada. Durante o estudo, os doentes continuaram a receber a mesma dose de metotrexato que estavam a receber à data de entrada no estudo. Na semana 16, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas) nas semanas 12 e 14, saíram do estudo. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 avaliada na semana 24.

O estudo SERENE, foi um estudo de fase 3, randomizado, com a duração de 24 semanas, em dupla ocultação, que incluiu 511 doentes, com diagnóstico de artrite reumatoide há pelo menos 6 meses, ativa ( $\geq 8$  articulações inchadas e  $\geq 8$  articulações dolorosas), com uma resposta inadequada a metotrexato 10 a 25 mg/semana durante pelo menos 12 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem rituximab 500 mg (n= 168) ou 1000 mg (n= 172) nos dias 1 e 15, ou placebo (n= 172), todos em combinação com metotrexato. Só a dose de 1000 mg está de acordo com a dose aprovada. Entre as semanas 16 e 23, os doentes com resposta inadequada (menos de 20% de melhoria na contagem das articulações inchadas e dolorosas) podiam receber terapêutica de resgate com um DMARD não biológico, que era mantido até ao final do estudo. A medida de eficácia primária foi a resposta ACR20 na semana 24.

## **Resultados de eficácia**

### ***Comparações indiretas entre filgotinib e comparadores de interesse***

As redes de evidência para as medidas de eficácia ACR (melhoria de 20%, 50%, e 70%), remissão às 12 semanas (DAS28-PCR $\leq$ 2,6), baixa atividade da doença às 12 semanas (DAS28-PCR $\leq$ 3,2), e qualidade de vida (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI)), são apresentadas abaixo.

Figura 2: Rede de evidência para resposta ACR20 na semana 12

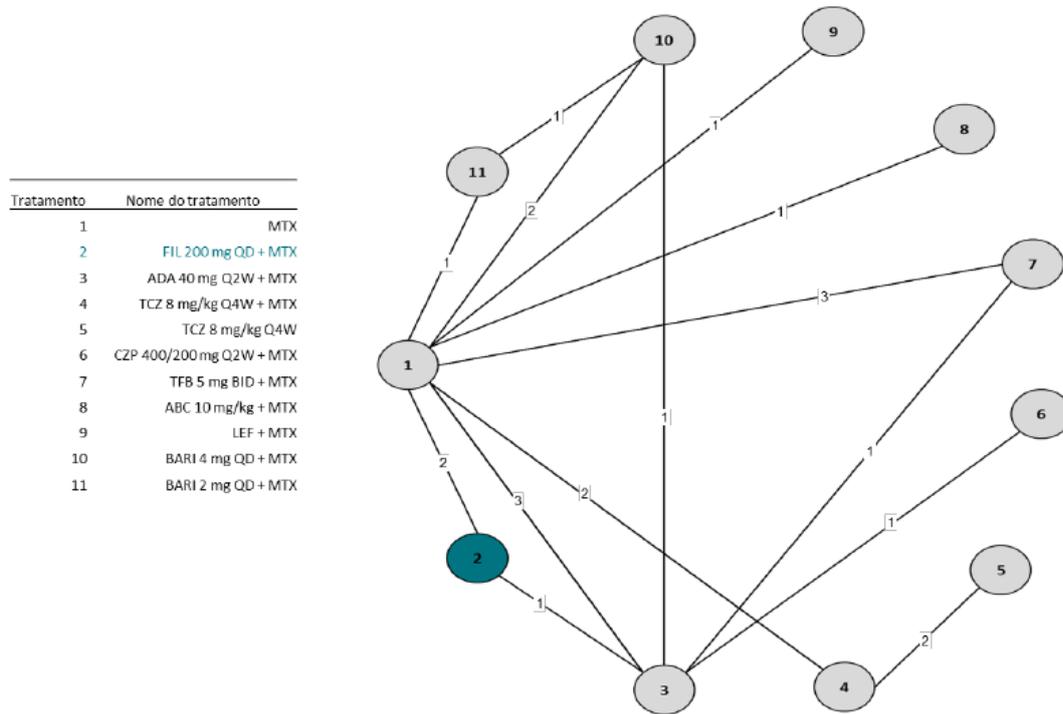
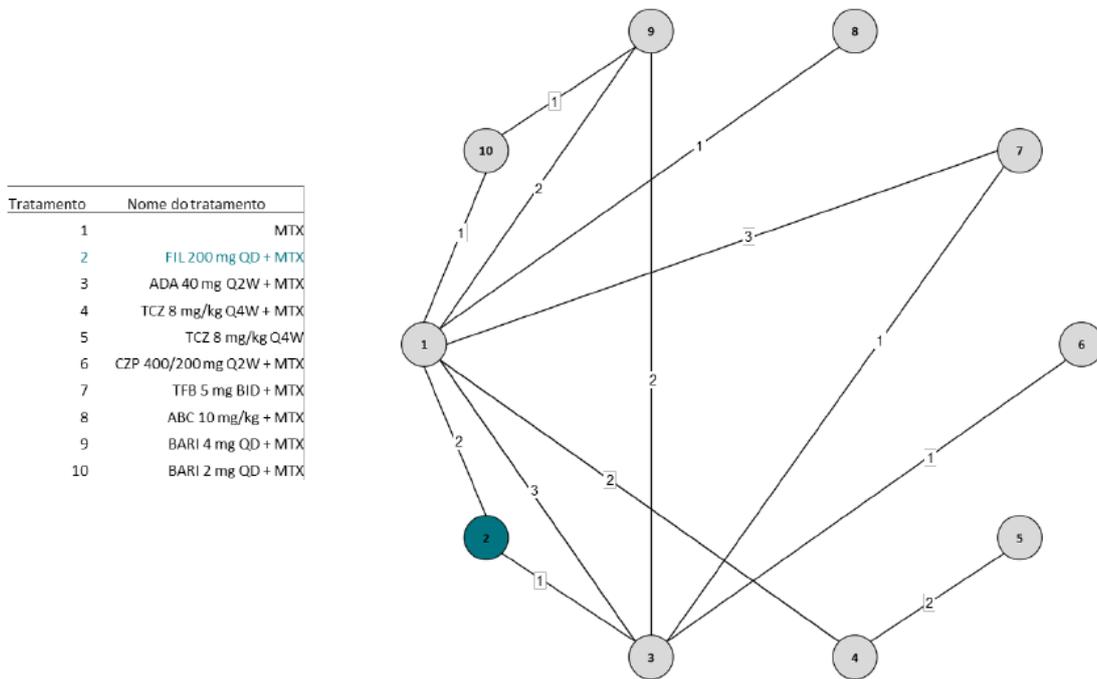
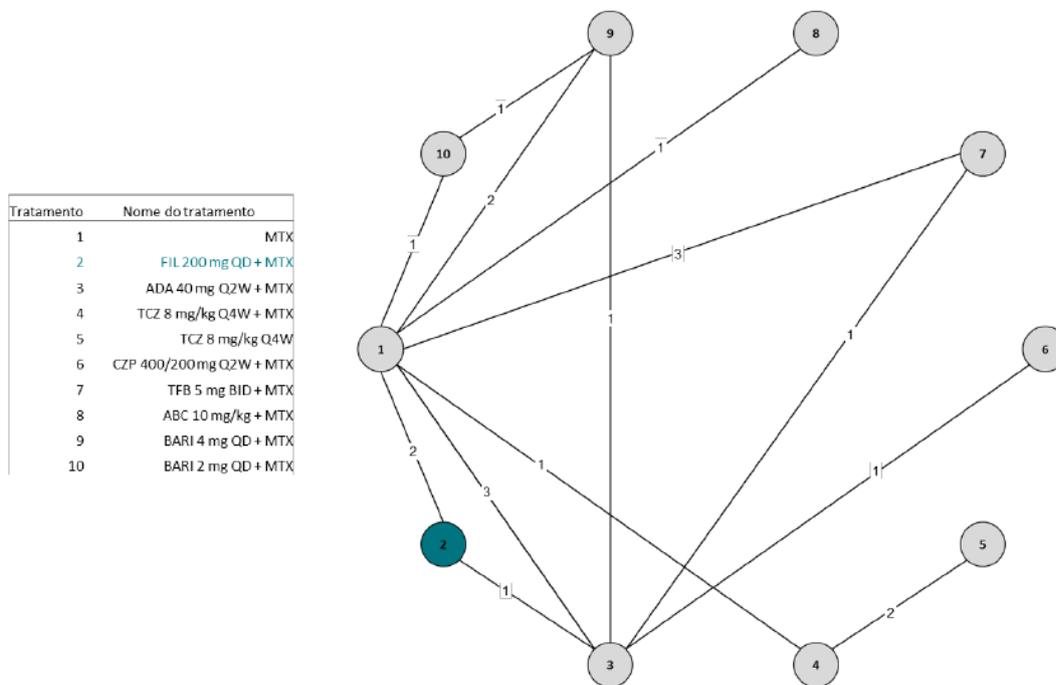


Figura 3: Rede de evidência para resposta ACR50 na semana 12



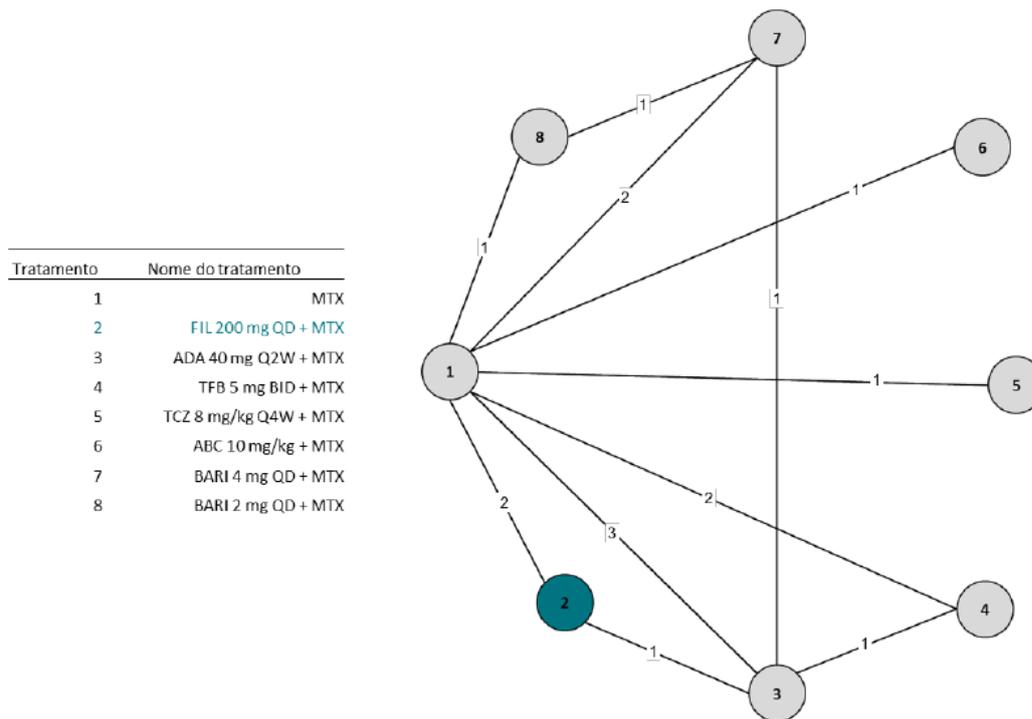
Fonte: Extraído de referência 2

Figura 4: Rede de evidência para resposta ACR70 na semana 12



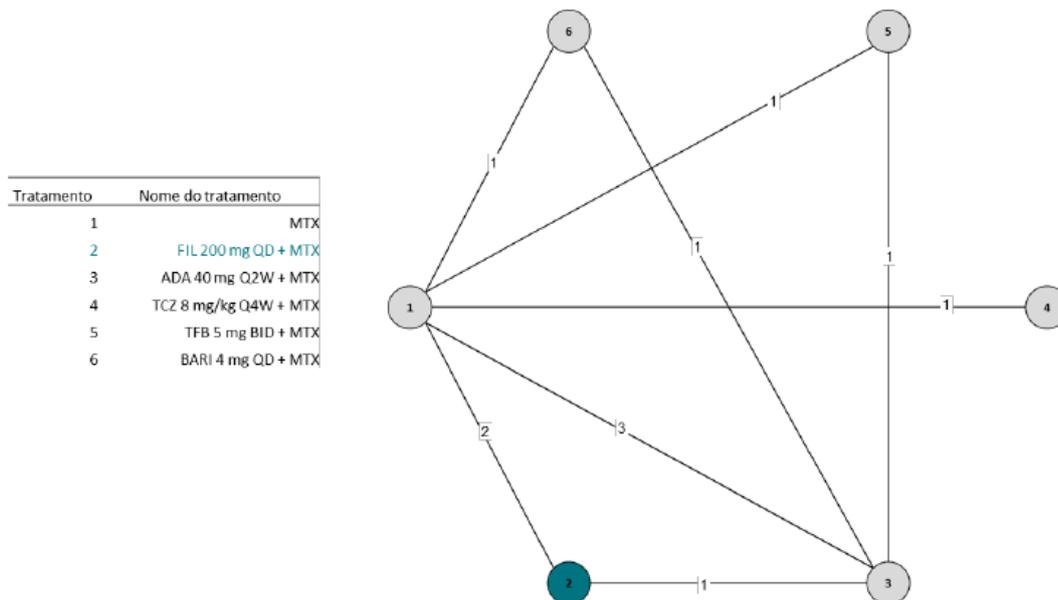
Fonte: Extraído de referência 2

Figura 5: Rede de evidência para doentes em remissão às 12 semanas (DAS28-PCR $\leq$ 2,6)



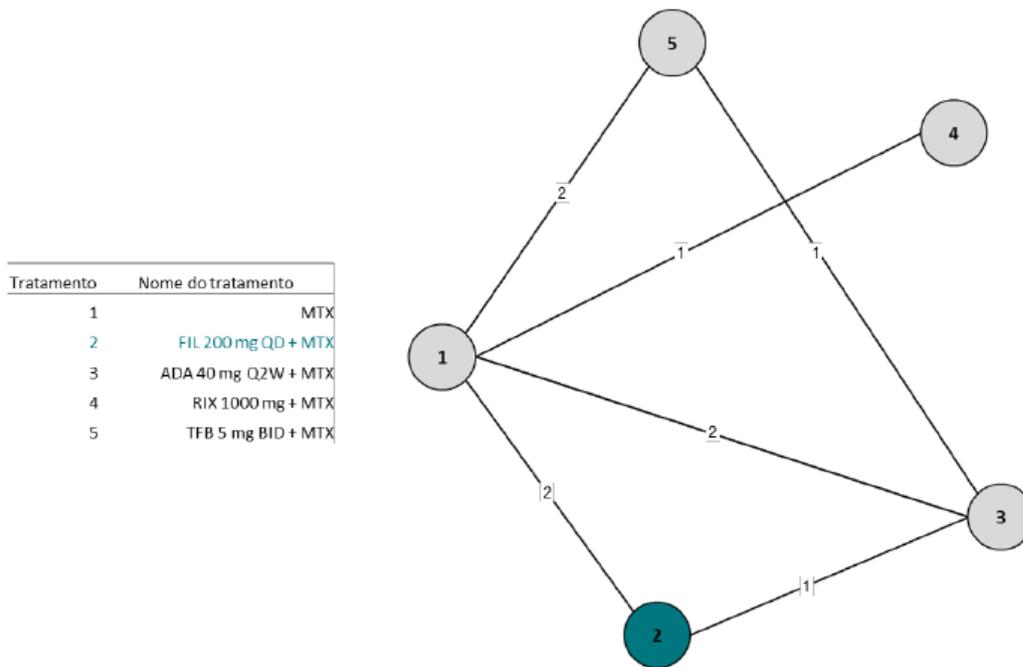
Fonte: Extraído de referência 2

Figura 6: Rede de evidência para doentes em baixa atividade da doença às 12 semanas (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)



Fonte: Extraído de referência 2

Figura 7: Rede de evidência para variação da qualidade de vida (HAQ-DI) às 12 semanas



Fonte: Extraído de referência 2

O TAIM reporta os resultados às 12 e às 24 semanas. Contudo, a maioria dos estudos (incluindo os estudos de filgotinib), permitiu o uso de tratamento de resgate no braço controlo se não se observou uma resposta ACR20. No caso dos estudos de filgotinib, todos os doentes do grupo placebo e os doentes no grupo filgotinib 50 mg que não apresentassem uma melhoria de 20% na contagem de articulações inchadas (baseado em 66 articulações), ou dolorosas (baseado em 68 articulações), eram alocados a filgotinib 100 mg na semana 12, ou seja, receberam terapêutica de resgate. Assim, os resultados das comparações indiretas de segurança às 24 semanas não são válidos, uma vez que os doentes do braço controlo mudaram para o tratamento ativo e, por isso, já não existia um comparador comum para a rede.

### **Comparação entre filgotinib 200 mg qd e adalimumab 40 mg q2w**

#### ***Evolução da artrite (resposta ACR) nas semanas 12 e 24***

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,77; IC95% 0,59 a 1,01). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,93; IC95% 0,47 a 1,76).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,64; IC95% 0,49 a 0,83). Contudo, na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato já não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,82; IC95% 0,44 a 1,37).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,51; IC95% 0,37 a 0,71). Contudo, na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato já não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,78; IC95% 0,59 a 1,04).

#### ***Proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) nas semanas 12 e 24***

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,69; IC95% 0,51 a 0,92), que já não se observava na semana 24 (razão de chances 0,85; IC95% 0,65 a 1,10).

#### ***Proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) nas semanas 12 e 24***

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,85; IC95% 0,65 a 1,10). Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,79; IC95% 0,18 a 3,71).

#### ***Varição na qualidade de vida (HAQ-DI) nas semanas 12 e 24***

Em relação à qualidade de vida (HAQ-DI) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos: 0,08; IC95% 0,00 a 0,15). Em relação à qualidade de vida (HAQ-DI) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos: 0,09; IC95% -0,55 a 0,81).

### **Comparação entre filgotinib e baricitinib**

#### ***Evolução da artrite (resposta ACR) nas semanas 12 e 24***

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,13; IC95% 0,81 a 1,58), que se mantinha sem significado estatístico na semana 24 (razão de chances 1,43; IC95% 0,56 a 3,57).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,00; IC95% 0,72 a 1,39). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC95% 0,48 a 2,26).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 2 mg qd + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,31; IC95% 0,08 a 1,02). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,26; IC95% 0,87 a 1,83).

#### ***Proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) nas semanas 12 e 24***

Em relação proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC95% 0,73 a 1,63). Em relação proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,00; IC95% 0,22 a 5,10).

#### ***Proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12***

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,31; IC95% 0,93 a 1,85). Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg qd + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC95% 0,15 a 8,49).

### **Comparação entre filgotinib e tocilizumab 8 mg/kg q4w**

#### ***Evolução da artrite (resposta ACR) nas semanas 12 e 24***

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,04; IC95% 0,52 a 2,10). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre

## Jyseleca (Filgotinib)

filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato continuava a não mostrar uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,99; IC95% 0,35 a 2,68).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,55; IC95% 0,58 a 4,91). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,38; IC95% 0,64 a 2,58).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,73; IC95% 0,16 a 6,27). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o comparador (razão de chances 2,13; IC95% 1,18 a 4,02).

### ***Proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12***

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,80; IC95% 0,39 a 68,91).

### ***Proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12***

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,36; IC95% 0,40 a 5,53).

### ***Comparação entre filgotinib e certolizumab pegol***

#### ***Evolução da artrite (resposta ACR) nas semanas 12 e 24***

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,69; IC95% 0,47 a 1,02). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg q2w + metotrexato continuava a não mostrar uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,48; IC95% 0,65 a 3,47).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg q2w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,59; IC95% 0,41 a 0,85), que já não se observava na semana 24 (razão de chances 0,87; IC95% 0,33 a 2,03).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg q2w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,56; IC95% 0,37 a 0,88), que já não se observava na semana 24 (razão de chances 0,75; IC95% 0,51 a 1,10).

### ***Comparação entre filgotinib e tofacitinib***

#### ***Evolução da artrite (resposta ACR) nas semanas 12 e 24***

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,98; IC95% 0,69 a 1,38). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,87; IC95% 0,39 a 1,81).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC95% 0,74 a 1,63). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,09 IC95% 0,50 a 1,99).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,82; IC95% 0,47 a 1,48). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o comparador (razão de chances 2,03; IC95% 1,21 a 3,50).

#### ***Proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) nas semanas 12 e 24***

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,81; IC95% 0,45 a 1,42). Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,80; IC95% 0,19 a 3,68).

#### ***Proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12***

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,28; IC95% 0,11 a 14,97).

#### ***Variação na qualidade de vida (HAQ-DI) nas semanas 12 e 24***

Em relação à qualidade de vida (HAQ-DI) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg bid + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos -0,01; IC95% -0,12 a 0,09), que se mantinha na semana 24 (diferença entre grupos 0,04; IC95% -0,69 a 0,86).

O resumo dos resultados de eficácia é apresentado na Tabela 4.

Tabela 6: Resumo dos resultados de eficácia avaliados na semana 12

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28-PCR $\leq$ 2,6	DAS28-PCR $\leq$ 3,2	HAQ-DI
FIL 200 mg QD vs BARI 4 mg QD	0,77 (0,40 a 1,48)	1,07 (0,46 a 2,69)	1,49 (0,40 a 6,61)	1,42 (0,47 a 4,54)	1,21 (0,53 a 2,76)	-----
FIL 200 mg QD vs CZP 400/200 mg Q2W	18,25 (1,17 a 8644,22)*	2,43 (0,14 a 1110,00)	0,49 (0,01 a 263,41)	-----	-----	-----

Bari- baricitinib; TCZ- tocilizumab; FIL- filgotinib; ADA- adalimumab; CZP- certolizumab pegol; TFB- tofacitinib

Estimativas são *odds ratio* (intervalos credíveis 95%)

\*Favorece certolizumab

Tabela 7: Resumo dos resultados de eficácia avaliados na semana 24

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28-PCR $\leq$ 2,6	DAS28-PCR $\leq$ 3,2	HAQ-DI
FIL 200 mg QD vs BARI 4 mg QD	0,53 (0,28 a 1,02)	0,78 (0,36 a 1,66)	1,11 (0,36 a 3,76)	1,35 (0,53 a 3,45)	1,15 (0,53 a 2,49)	-----
FIL 200 mg QD vs CZP 400/200 mg Q2W	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Bari- baricitinib; TCZ- tocilizumab; FIL- filgotinib; ADA- adalimumab; CZP- certolizumab pegol; TFB- tofacitinib

Estimativas são *odds ratio* (intervalos credíveis 95%)

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de filgotinib foi analisado para cada *medida de resultado*.

**Doentes adultos com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos (sub-população 1)**

### *Comparação filgotinib vs tocilizumab*

#### *Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)*

Não existe prova de que tocilizumab 8 mg tem benefício adicional em comparação com tocilizumab em relação à medida de resultado 'melhoria da artrite (ACR)', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre tratamentos em relação ao efeito do tratamento no ACR 20, 50 ou 70.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,04; IC<sub>95%</sub> 0,52 a 2,10). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,99; IC<sub>95%</sub> 0,35 a 2,68).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,55; IC<sub>95%</sub> 0,58 a 4,91). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,38; IC<sub>95%</sub> 0,64 a 2,58).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,73; IC<sub>95%</sub> 0,16 a 6,27). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o comparador (razão de chances 2,13; IC<sub>95%</sub> 1,18 a 4,02).

#### *Remissão clínica*

Não existe prova de que tocilizumab 8 mg tem benefício adicional em comparação com tocilizumab em relação à medida de resultado 'remissão clínica DAS28-PCR $\leq$ 2,6', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,80; IC<sub>95%</sub> 0,39 a 68,91).

## Jyseleca (Filgotinib)

Não foi possível comparar o efeito do tratamento na semana 24.

### ***Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com tocilizumab 8 mg/kg em relação à medida de resultado 'baixa atividade da doença DAS28-PCR $\leq$ 3,2', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,36; IC95% 0,40 a 5,53).

Não foi possível comparar o efeito do tratamento na semana 24.

### ***Qualidade de vida por escala validada***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'qualidade de vida (HAQ-DI)' para a comparação filgotinib vs tocilizumab.

### ***Eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com tocilizumab 8 mg/kg em relação à medida de resultado 'eventos adversos', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,99; IC95% 0,62 a 1,59).

### ***Eventos adversos graves***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com tocilizumab 8 mg/kg em relação à medida de resultado 'eventos adversos graves', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos graves na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,64; IC95% 0,12 a 30,88).

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com tocilizumab 8 mg/kg em relação à medida de resultado 'interrupção do tratamento por eventos adversos', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.

Em relação à proporção de doentes com descontinuação de tratamento por eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,80; IC95% 0,88 a 9,93).

### ***Eventos cardiovasculares***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘eventos cardiovasculares’ para a comparação filgotinib vs tocilizumab.

### ***Infeções oportunistas (herpes zoster)***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘infeções oportunistas’ para a comparação filgotinib vs tocilizumab.

### ***Mortalidade***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com tocilizumab 8 mg/kg em relação à medida de resultado ‘mortalidade’, não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.

Em relação à proporção de doentes com morte relacionada com o tratamento na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tocilizumab 8 mg/kg q4w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,11; IC95% 0,00 a 21,76).

### ***Comparação filgotinib vs adalimumab***

#### ***Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado ‘melhoria da artrite (ACR)’, não se tendo observado diferença com significado estatístico entre tratamentos em relação ao efeito do tratamento sobre as medidas de resultado ‘ACR 20’, ‘ACR 50’ e ‘ACR 70’.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,77; IC95% 0,59 a 1,01). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,93; IC95% 0,47 a 1,76).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,64; IC95% 0,49 a 0,83). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,82; IC95% 0,44 a 1,37).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,51; IC95% 0,37 a 0,71). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,78; IC95% 0,59 a 1,04).

### **Remissão clínica**

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'remissão clínica DAS28-PCR $\leq$ 2,6'.

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,69; IC95% 0,51 a 0,92), que já não se observava na semana 24 (razão de chances 0,85; IC95% 0,65 a 1,10).

### **Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'baixa atividade da doença DAS28-PCR $\leq$ 3,2'.

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,85; IC95% 0,65 a 1,10). Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,79; IC95% 0,18 a 3,71).

### **Qualidade de vida por escala validada**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'qualidade de vida (HAQ-DI)', não se tendo observado diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, às 12 semanas, e não tendo sido possível comparar os resultados às 24 semanas.

Em relação à qualidade de vida na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos 0,08; IC95% 0,00 a 0,15). Em relação à qualidade de vida (HAQ-DI) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg q2w + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos: 0,09; IC95% -0,55 a 0,81).

### **Eventos adversos**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'eventos adversos'.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,93; IC95% 0,72 a 1,19). A este propósito ver ponto 6.86.

### **Eventos adversos graves**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'eventos adversos graves'.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos graves na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,92; IC95% 0,15 a 6,72). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'interrupção de tratamento por eventos adversos'.

Em relação à proporção de doentes com interrupção de tratamento por eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,36; IC95% 0,63 a 2,86). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Eventos cardiovasculares***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos cardiovasculares' para a comparação filgotinib vs adalimumab.

### ***Infeções oportunistas (herpes zoster)***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'infeções oportunista (herpes zoster)'.

Em relação à proporção de doentes com herpes zoster na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,12; IC95% 0,38 a 14,06). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Mortalidade***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com adalimumab 40 mg em relação à medida de resultado 'mortalidade'.

Em relação à proporção de doentes com morte relacionada com o tratamento na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e adalimumab 40 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,10; IC95% 0,00 a 5,86). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Comparação filgotinib vs baricitinib***

#### ***Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'melhoria da artrite (ACR)'.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,13; IC95% 0,81 a 1,58). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,43; IC95% 0,56 a 3,57).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,00; IC95% 0,72 a 1,39). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg

## Jyseleca (Filgotinib)

qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC<sub>95%</sub> 0,48 a 2,26).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,90; IC<sub>95%</sub> 0,57 a 1,39). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,26; IC<sub>95%</sub> 0,87 a 1,83).

### **Remissão clínica**

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado ‘remissão clínica DAS28-PCR $\leq$ 2,6’.

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC<sub>95%</sub> 0,73 a 1,63). Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,00; IC<sub>95%</sub> 0,22 a 5,10).

### **Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado ‘baixa atividade da doença DAS28-PCR $\leq$ 3,2’.

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,31; IC<sub>95%</sub> 0,93 a 1,85). Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC<sub>95%</sub> 0,15 a 8,49).

### **Qualidade de vida por escala validada**

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘qualidade de vida’ para a comparação filgotinib vs baricitinib.

### **Eventos adversos**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado ‘eventos adversos’.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,17; IC<sub>95%</sub> 0,85 a 1,63). A este propósito ver ponto 6.86.

### **Eventos adversos graves**

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado ‘eventos adversos graves’.

## Jyseleca (Filgotinib)

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos graves na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,84; IC<sub>95%</sub> 0,18 a 1,63). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘interrupção de tratamento por eventos adversos’ para a comparação filgotinib vs baricitinib.

### ***Eventos cardiovasculares***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘eventos cardiovasculares’ para a comparação filgotinib vs baricitinib.

### ***Infeções oportunistas (herpes zoster)***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado ‘infeções oportunistas (herpes zoster)’.

Em relação à proporção de doentes com infeções oportunistas na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 3,06; IC<sub>95%</sub> 0,44 a 24,81). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Mortalidade***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado ‘mortalidade’.

Em relação à proporção de doentes com morte relacionada com tratamento na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,80; IC<sub>95%</sub> 0,03 a 406,62). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Comparação filgotinib vs certolizumab pegol***

#### ***Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com certolizumab pegol 400/200 mg em relação à medida de resultado ‘melhoria da artrite (ACR)’.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,69; IC<sub>95%</sub> 0,47 a 1,02). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg q2w + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,48; IC<sub>95%</sub> 0,65 a 3,47).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,59; IC<sub>95%</sub> 0,41 a 0,85), que já não se verificava na semana 24 (razão de chances 0,87; IC<sub>95%</sub> 0,33 a 2,03).

## Jyseleca (Filgotinib)

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 0,56; IC95% 0,37 a 0,88), que já não se observava na semana 24 (razão de chances 0,75; IC95% 0,51 a 1,10).

### *Remissão clínica*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'remissão clínica' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'baixa atividade da doença' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Qualidade de vida por escala validada*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'qualidade de vida' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Eventos adversos*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos adversos' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Eventos adversos graves*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos adversos graves' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Interrupção do tratamento por eventos adversos*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'interrupção de tratamento por eventos adversos' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Eventos cardiovasculares*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos cardiovasculares' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Infeções oportunistas*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'infeções oportunistas' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### *Mortalidade*

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'mortalidade' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Comparação filgotinib vs tofacitinib***

#### ***Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'melhoria da artrite (ACR)'.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,98; IC95% 0,69 a 1,38). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,87; IC95% 0,39 a 1,81).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,10; IC95% 0,74 a 1,63). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,09; IC95% 0,50 a 1,99).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,82; IC95% 0,47 a 1,48). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o comparador (razão de chances 2,03; IC95% 1,21 a 3,50).

#### ***Remissão clínica***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'remissão clínica DAS28-PCR $\leq$ 2,6'.

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,81; IC95% 0,45 a 1,42). Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,80; IC95% 0,19 a 3,68).

#### ***Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'baixa atividade da doença DAS28-PCR $\leq$ 3,2'.

Em relação à proporção de doentes com 'baixa atividade da doença DAS28-PCR $\leq$ 3,2' na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,28; IC95% 0,11 a 14,97).

#### ***Qualidade de vida por escala validada***

Não existe prova de que filgotinib apresenta benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'qualidade de vida (HAQ-DI)'.

## Jyseleca (Filgotinib)

Em relação à qualidade de vida na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos -0,01; IC95% -0,12 a 0,09). Em relação à qualidade de vida na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (diferença entre grupos 0,04; IC95% -0,69 a 0,86).

### ***Eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg apresenta benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'eventos adversos'.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,11; IC95% 0,51 a 2,43). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Eventos adversos graves***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos adversos graves' para a comparação filgotinib vs tofacitinib.

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg tem benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'interrupção de tratamento por eventos adversos'.

Em relação à proporção de doentes com interrupção de tratamento por eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,80; IC95% 0,12 a 5,48). A este propósito ver ponto 6.86.

### ***Eventos cardiovasculares***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos cardiovasculares' para a comparação filgotinib vs tofacitinib.

### ***Infeções oportunistas***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'infeções oportunistas' para a comparação filgotinib vs tofacitinib.

### ***Mortalidade***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg apresenta benefício adicional em comparação com tofacitinib 5 mg em relação à medida de resultado 'mortalidade'.

Em relação à proporção de doentes com morte relacionada com o tratamento na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e tofacitinib 5 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,01; IC95% 0,00 a 6,39). A este propósito ver ponto 6.86.

Doentes adultos com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (subpopulação 2)

### *Comparação filgotinib vs baricitinib*

#### **Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)**

Não existe prova de que filgotinib 200 mg apresenta benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'melhoria da artrite (ACR)'.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,77; IC95% 0,40 a 1,48). Em relação à resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,53; IC95% 0,28 a 1,02).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,07; IC95% 0,46 a 2,69). Em relação à resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,78; IC95% 0,36 a 1,66).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,49; IC95% 0,40 a 6,61). Em relação à resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,11; IC95% 0,36 a 3,76).

#### **Remissão clínica**

Não existe prova de que filgotinib 200 mg apresenta benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'remissão clínica DAS28-PCR $\leq$ 2,6'.

Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,42; IC95% 0,47 a 4,54). Em relação à proporção de doentes em remissão (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,35; IC95% 0,53 a 3,45).

#### **Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)**

Não existe demonstração de que filgotinib apresenta benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'baixa atividade da doença DAS28-PCR $\leq$ 3,2'.

Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,21; IC95% 0,53 a 2,76). Em relação à proporção de doentes com baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib

## Jyseleca (Filgotinib)

200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato também não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,15; IC<sub>95%</sub> 0,53 a 2,49).

### ***Qualidade de vida por escala validada***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'qualidade de vida' para a comparação filgotinib vs baricitinib.

### ***Eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib apresenta benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'eventos adversos'.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,80; IC<sub>95%</sub> 0,91 a 3,58).

### ***Eventos adversos graves***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'eventos adversos graves'.

Em relação à proporção de doentes com eventos adversos graves na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 1,15; IC<sub>95%</sub> 0,26 a 5,00).

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'interrupção de tratamento por eventos adversos'.

Em relação à proporção de doentes com interrupção de tratamento por eventos adversos na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,91; IC<sub>95%</sub> 0,13 a 5,68).

### ***Eventos cardiovasculares (MACE)***

Não existe prova de que filgotinib tem benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'eventos cardiovasculares (MACE)'.

Em relação à proporção de doentes com eventos cardiovasculares (MACE) na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 70,23; IC<sub>95%</sub> 0,50 a 270122,46).

### ***Infeções oportunistas (herpes zoster)***

Não existe demonstração de que filgotinib apresenta benefício adicional em comparação com baricitinib 4 mg em relação à medida de resultado 'infeções oportunistas'.

Em relação à proporção de doentes com infeções oportunistas na semana 24, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e baricitinib 4 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,97; IC<sub>95%</sub> 0,17 a 119,90).

### ***Mortalidade***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'mortalidade' para a comparação filgotinib vs baricitinib.

### ***Comparação filgotinib vs certolizumab pegol***

#### ***Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)***

Não existe prova de que filgotinib 200 mg apresenta benefício adicional em comparação com certolizumab pegol 400/200 mg em relação à medida de resultado 'melhoria da artrite (ACR)'.

Em relação à resposta ACR20 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo filgotinib (razão de chances 18,25; IC95% 1,17 a 8644,22).

Em relação à resposta ACR50 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 2,43; IC95% 0,14 a 1110,00).

Em relação à resposta ACR70 na semana 12, a comparação indireta entre filgotinib 200 mg qd + metotrexato e certolizumab pegol 400/200 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (razão de chances 0,49; IC95% 0,01 a 263,41).

Não foi possível comparar o efeito do tratamento na semana 24.

### ***Remissão clínica***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'remissão clínica' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

#### ***Baixa atividade de doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'baixa atividade da doença' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Qualidade de vida por escala validada***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'qualidade de vida' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Eventos adversos***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados 'eventos adversos' para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

Jyseleca (Filgotinib)

### ***Eventos adversos graves***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘eventos adversos graves’ para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘interrupção de tratamento por eventos adversos’ para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Eventos cardiovasculares***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘eventos cardiovasculares’ para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Infeções oportunistas***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados ‘infeções oportunistas’ para a comparação filgotinib vs certolizumab pegol.

### ***Mortalidade***

Não foi submetida evidência comparativa válida em relação à medida de resultados

## 7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta. Assim, os métodos tradicionais de avaliação da qualidade da evidência, mesmo com algumas adaptações propostas por grupos internacionais (GRADE), não são apropriados.

Os métodos CiNeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) e de análise de limiares (Threshold analysis) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa.

Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede. O método CiNeMA é implementado usando o software R (package netmeta) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012). Assim, este método não poderia ser utilizado neste caso.

## Jyseleca (Filgotinib)

A análise de limiares (threshold analysis) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.

A análise de limiares é implementada no software R (nmathresh) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.

O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

No caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação.

Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

Esta avaliação deve ser realizada e submetida pelo TAIM, mas o processo submetido não incluiu a classificação da qualidade da evidência usando este instrumento.

O TAIM avaliou a heterogeneidade e inconsistência para cada par de tratamentos para os quais existe evidência direta em dois ou mais estudos. Isto verificou-se apenas na subpopulação 1, tendo-se, globalmente, constatado baixo grau de heterogeneidade e ausência de inconsistência.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do filgotinib em duas populações: populações adultas com “artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos” (subpopulação 1); e com “artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos” (subpopulação 2). A intervenção foi a mesma nas duas subpopulações, ou seja, filgotinib 200 mg por dia oral, mas os comparadores variavam ligeiramente entre as duas subpopulações: na subpopulação 1 os comparadores incluíam adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, e tofacitinib; na subpopulação 2 so comparadores incluíam, para além dos anteriores, abatacept e rituximab.

A avaliação desviou-se do previsto na matriz de avaliação nos seguintes aspetos: o filgotinib não foi comparado com golimumab, etanercept, e infliximab, na subpopulação 1. O filgotinib não foi comparado com abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab, e tofacitinib, na subpopulação 2. Algumas destas ausências parecem dever-se a uma RSL que não foi suficientemente compreensiva.

O TAIM reporta os resultados de segurança às 24 semanas. Contudo, a maioria dos estudos (incluindo os estudos de filgotinib), permitiu o uso de tratamento de resgate no braço controlo se não se observou uma resposta ACR20. No caso dos estudos de filgotinib, todos os doentes do grupo placebo e os doentes no grupo filgotinib 50

## Jyseleca (Filgotinib)

mg que não apresentassem uma melhoria de 20% na contagem de articulações inchadas (baseado em 66 articulações), ou dolorosas (baseado em 68 articulações), eram alocados a filgotinib 100 mg na semana 12, ou seja, receberam terapêutica de resgate. Assim, uma vez que a maior parte dos estudos descreve apenas os resultados de segurança para a totalidade do estudo e não para datas intermédias (12 semanas), os resultados das comparações indiretas às 24 semanas não são válidos, uma vez que os doentes do braço controlo mudaram para o tratamento ativo e, por isso, já não existia um comparador comum para a rede, como resultado da terapêutica de resgate.

Os estudos identificados apenas descreviam, de forma comparável, as medidas de resultado ‘gravidade da artrite (ACR20, ACR50, e ACR70)’, ‘remissão clínica (DAS28-PCR $\leq$ 6)’, ‘baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2)’, e ‘qualidade de vida (HAQ-DI)’, pelo que apenas estes foram incluídos nas comparações indiretas.

Globalmente, o filgotinib não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores avaliados, tanto na subpopulação 1 como na subpopulação 2.

O TAIM reporta que a revisão sistemática identificou 21 estudos referentes à sub-população 1. Contudo, a verificação das características basais destes estudos levou à constatação de que 4 dos estudos não incluem nenhum dos comparadores de interesse e não foram usados para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não podem ter sido incluídos na rede de evidência (Kremer et al 2002, RA-SCORE, Matsubara et al, e DANCER). Adicionalmente, no estudo de Kremer et al 2012, 5,6% dos doentes no grupo tofacitinib 5 mg bid apresentavam falência prévia a pelo menos um agente anti-TNF e, por este motivo, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência (para além de doentes com resposta inadequada a metotrexato inclui doentes com resposta inadequada a biológicos). Assim, dos estudos identificados na RSL pelo TAIM apenas 17 estudos podem ter sido incluídos na rede de evidência, e apenas 16 estudos deveriam ter sido incluídos. Adicionalmente, existem pelo menos 15 estudos que, embora cumprindo os critérios de inclusão na RSL, não foram identificados na RSL realizada pelo TAIM. Alguns desses estudos teriam permitido a comparação com rituximab, golimumab e etanercept, que eram comparadores de interesse e não estão incluídos na RSL e rede de evidência submetida pelo TAIM.

O TAIM reporta que a revisão sistemática identificou 5 estudos referentes à sub-população 2. Contudo, a verificação das características basais destes estudos levou à constatação de que 1 dos estudos não inclui nenhum dos comparadores de interesse e não foi usado para ligar uma rede desconectada e, por esse motivo, não pode ter sido incluído na rede de evidência (SELECT-BEYOND). Assim, dos estudos identificados na RSL pelo TAIM apenas 4 estudos podem ter sido incluídos na rede de evidência. De salientar, que, embora a Tabela com os estudos incluídos na rede de evidência inclua um estudo de abatacept, este não aparece no diagrama de rede, e não são apresentados resultados de comparação entre filgotinib e abatacept na subpopulação 2. Adicionalmente, existem pelo menos três estudos que, embora cumprindo os critérios de inclusão na RSL, não foram identificados na RSL realizada pelo TAIM (RADIATE, ORAL STEP e REFLEX). De salientar que, na subpopulação 2, o estudo REFLEX teria permitido uma comparação entre filgotinib e rituximab, o estudo RADIATE teria permitido uma comparação entre filgotinib e tocilizumab, e o estudo ORAL STEP teria permitido uma comparação entre filgotinib e tofacitinib.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do filgotinib em duas subpopulações: populações adultas com “artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos” (subpopulação 1); e com “artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos” (subpopulação 2).

## Jyseleca (Filgotinib)

Em relação à sub-população 1, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de filgotinib em relação a comparadores de interesse (adalimumab, baricitinib, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, e tofacitinib). Foi considerado benéfico o efeito do fármaco, tendo sido recomendado o seu financiamento.

Em relação à sub-população 2, também não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do filgotinib em relação aos comparadores (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tofacitinib, rituximab, baricitinib, tocilizumab e abatacept). Foi considerado benéfico o efeito do fármaco, tendo sido recomendado o seu financiamento.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que incluiu 17 estudos, na população com artrite reumatoide com resposta inadequada a DMARD convencionais, e que comparou de forma indireta filgotinib com os comparadores de interesse, não mostrou, de forma consistente (às 12 e 24 semanas), diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento, em relação ao efeito do tratamento na gravidade da artrite (ACR 20, 50 ou 70), remissão da doença (DAS28-PCR $\leq$ 2,6), baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2), ou qualidade de vida (HAQ-DI).
- Uma meta-análise em rede, que incluiu 3 estudos, na população com artrite reumatoide com resposta inadequada a DMARD biológicos, e que comparou de forma indireta filgotinib com os comparadores de interesse, não mostrou, de forma consistente (às 12 e 24 semanas), diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento, em relação ao efeito do tratamento na gravidade da artrite (ACR 20, 50 ou 70), remissão da doença (DAS28-PCR $\leq$ 2,6), baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq$ 3,2), ou qualidade de vida (HAQ-DI).
- Observou-se um desvio significativo em relação à avaliação projetada devido ao facto de não terem sido submetidas comparações entre filgotinib e etanercept, golimumab, e infliximab na subpopulação 1; e de não terem sido submetidas comparações entre filgotinib e abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab, e tofacitinib na subpopulação 2. De salientar que várias destas comparações teriam sido possíveis, caso a RSL tivesse sido conduzida de forma mais compreensiva.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com filgotinib é inferior ao custo da terapêutica com adalimumab.

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. Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de filgotinib em duas subpopulações: populações adultas com “artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença clássicos sintéticos” (subpopulação 1); e com “artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos” (subpopulação 2).

Em relação à sub-população 1, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de filgotinib em relação a comparadores de interesse (adalimumab, baricitinib, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, e tofacitinib). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Em relação à sub-população 2, também não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do filgotinib em relação aos comparadores (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tofacitinib, rituximab, baricitinib, tocilizumab e abatacept). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que também recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art. 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

O custo da terapêutica com filgotinib é inferior ao custo da terapêutica com adalimumab. Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 12. Referências bibliográficas

EXIGO. Filgotinib em comparação com os fármacos modificadores da doença no tratamento de doentes adultos com artrite reumatóide moderada a grave. Revisão sistemática da literature e meta-análise. Dezembro de 2020