

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## XELJANZ (TOFACITINIB)

*Tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa e da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/08/2024

Xeljanz (Tofacitinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 16/08/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Tofacitinib

**Nome do medicamento:** Xeljanz

**Apresentações:**

*Xeljanz - 56 Unidades, Comprimidos revestidos por película, 5 mg, nº registo 5712500*

*Xeljanz - 1 Unidade, Solução oral, 1 mg/ml, nº registo 5821251*

**Titular da AIM:** Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) e da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Xeljanz (Tofacitinib) foi sujeito a avaliação prévia, para efeitos de financiamento público, para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) e da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.

Face a adalimumab e etarnecept o medicamento foi considerado equivalente

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Xeljanz (tofacitinib), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática inflamatória mais comum da infância, afetando até 1 em 1000 crianças. A AIJ inclui um conjunto heterogéneo de entidades de causa desconhecida que iniciam antes dos 16 anos de idade. De acordo com as manifestações iniciais da doença, podem ser distinguidos 7 subtipos de AIJ. Após os primeiros 6 meses, a doença pode seguir um padrão clínico diferente e, apesar de alguns casos serem ligeiros e autolimitados, outros são graves e persistem até à idade adulta causando morbidade significativa com conseqüente impacto social e económico.

Para que se estabeleça o diagnóstico de AIJ é necessário que se verifiquem as seguintes condições: artrite com duração superior a 6 semanas, início antes dos 16 anos de idade e exclusão de outras patologias que possam estar associadas ou mimetizar artrite.

Neste documento são abordadas 4 dos 7 subtipos de AIJ: forma poliarticular com fator reumatoide positivo ou negativo, forma oligoarticular estendida e artrite psoriática (APs) juvenil. Alguns destes subtipos, além do atingimento articular, estão também associados a fenómenos de uveíte anterior com risco de desenvolvimento de complicações a longo prazo como sinéquias, queratopatia em banda, catarata e glaucoma. O envolvimento cutâneo que caracteriza uma porção significativa dos casos de APs juvenil associa-se também a impacto acrescido nas relações interpessoais da criança, com possíveis conseqüências ao nível daquilo que seria o seu normal desenvolvimento.

A AIJ com fator reumatóide (FR) positivo, ocorre mais em raparigas adolescentes e caracteriza-se por uma poliartrite simétrica que afeta maioritariamente as pequenas articulações das mãos e pés. A AIJ

com FR negativo, representa 25% da AIJ é provavelmente o subtipo mais heterogéneo, assinala-se por artrite assimétrica de início precoce, predominância do género feminino, risco aumentado de iridociclite.

A AIJ psoriática não representa uma entidade bem definida, assinala-se por ter início precoce, erupção cutânea psoriática, ou na ausência de prurido pela presença de pelo menos 2 dos critérios menor: parente de primeiro grau com psoríase ou onicólise e dactilite. A AIJ psoriática apresenta características muito semelhantes à poliartrite com FR negativo: presença de oligoartrite assimétrica, risco de desenvolvimento de iridociclite e frequentemente com presença de ANAs. A principal diferença encontra-se no facto de os doentes com AIJ psoriática terem maior frequência de dactilite e de a artrite afetar mais pequenas e grandes articulações quando comparadas com crianças que sofrem de oligoartrite. Doentes com AIJ psoriática associada a entesite tem risco de desenvolver sacroilíte à semelhança de doentes adultos, que sofrem de AIJ psoriática poderem vir a desenvolver espondilatropatias.

A artrite poliarticular com fator reumatóide positivo é rara, ocorre cerca de 2 a 7% do total de casos de AIJ. Por sua vez a artrite poliarticular reumatóide negativo é comum, ocorre em cerca de 30 a 40% dos casos. Existe uma elevada predominância do género feminino nos subtipos oligoarticular e poliarticular, já na artrite relacionada com entesite a predominância é de indivíduos do género masculino.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tofacitinib é um potente inibidor seletivo da família JAK. Em ensaios enzimáticos, o tofacitinib inibe a JAK1, a JAK2, a JAK3 e, em menor extensão, a TyK2. Pelo contrário, o tofacitinib tem um elevado grau de seletividade para outras cinases do genoma humano. Em células humanas, o tofacitinib inibe preferencialmente a sinalização por recetores heterodiméricos de citocinas que se associam com a JAK3 e/ou a JAK1 com seletividade funcional para recetores de citocinas que sinalizam através de pares de JAK2. A inibição da JAK1 e da JAK3 pelo tofacitinib atenua a sinalização de interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e de interferões de tipo I e tipo II, que irá resultar na modulação da resposta imunitária e inflamatória.

O tratamento da AIJ engloba: a) a educação da criança e da família; b) um conjunto de medidas gerais; c) terapêutica farmacológica; d) a medicina física e de reabilitação; e) a vigilância oftalmológica e estomatológica; f) por vezes, a cirurgia ortopédica.

As opções de tratamento atuais seguem normalmente uma estratégia de tratamento passo a passo através de uma terapêutica de primeira linha com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), seguida por uma terapêutica de segunda linha com DMARDs e, quando, ainda assim, se verifica a progressão da doença segue-se a terapêutica biológica. São exemplos de DMARDs não biológicos os corticosteroides, metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina e leflunomida. Nos doentes que responderam de forma inadequada a terapêutica convencional é recomendada a terapêutica biológica (anti-TNF ou outro biológico) nomeadamente, adalimumab, etanercept, golimumab, tocilizumab e abatacept. Em caso de resposta inadequada a um agente biológico, deve verificar-se se a terapêutica concomitante está otimizada. Se o doente apresentar falência completa ou parcial após o período de tempo considerado adequado, o médico especialista deve suspender o agente biológico em curso e pode decidir efetuar uma mudança para outro fármaco biológico. Essa mudança deverá ser efetuada de acordo com os fármacos aprovados para a indicação em causa. A mudança pode ser feita para um fármaco biológico da mesma classe ou para um fármaco com mecanismo de ação diferente.

O objetivo do tratamento é a remissão da doença, consistindo em controlar a inflamação, impedir o dano estrutural, aliviar os sintomas, maximizar a função e qualidade de vida.

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

Foi avaliado o benefício adicional de tofacitinib para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) e da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.

A Tabela 1 mostra as subpopulações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de tofacitinib.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<p>Artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD convencional</p> <p>(subpopulação 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept</li> <li>▪ Adalimumab</li> </ul>
<p>Artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARDs biológicos</p> <p>(subpopulação 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etanercept</li> <li>▪ Adalimumab</li> </ul>

NOTA: O TAIM solicitou que o tofacitinib fosse avaliado na artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) que responderam de forma inadequada ou não são elegíveis a adalimumab. Após a falha de um DMARD convencional, a prática clínica é iniciar um DMARD biológico. O adalimumab é um dos fármacos habitualmente usado nesta população.

Adicionalmente, é de referir que, do ponto de vista clínico, não existe fundamento para diferenciar os dois fármacos anti-TNF considerados como comparadores (adalimumab e etanercept). Assim, e de acordo com a prática clínica, a não elegibilidade para iniciar tratamento com um destes fármacos sustenta a opção clínica de não iniciar tratamento com outro anti-TNF.

População	Intervenção	Comparador
<p>Artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD convencional</p> <p>(subpopulação 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Etanercept</u></li> </ul>
<p>Artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARDs biológicos</p> <p>(subpopulação 4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tofacitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Etanercept</u></li> </ul>

Tabela 2: Termos de comparação

<b>Termos de comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	<p>Tofacitinib pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com o MTX. A dose recomendada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos baseia-se nas seguintes categorias de peso:</p> <p><b>Tabela 2: Dose de tofacitinib para doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular e APs juvenil com idade igual ou superior a dois anos</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso corporal (kg)</th> <th>Regime de dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 - &lt; 20</td> <td>3,2 mg (3,2 ml de solução oral) duas vezes por dia</td> </tr> <tr> <td>20 - &lt; 40</td> <td>4 mg (4 ml de solução oral) duas vezes por dia</td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>5 mg (5 ml de solução oral ou 1 comprimido revestido por película de 5 mg) duas vezes por dia</td> </tr> </tbody> </table> <p>Os doentes com peso ≥ 40 kg tratados com 5 ml de solução oral de tofacitinib podem mudar para comprimidos revestidos por película de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia. Os doentes com peso &lt; 40 kg têm de continuar a tomar a solução oral de tofacitinib.</p>	Peso corporal (kg)	Regime de dose	10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml de solução oral) duas vezes por dia	20 - < 40	4 mg (4 ml de solução oral) duas vezes por dia	≥ 40	5 mg (5 ml de solução oral ou 1 comprimido revestido por película de 5 mg) duas vezes por dia
	Peso corporal (kg)	Regime de dose								
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml de solução oral) duas vezes por dia									
20 - < 40	4 mg (4 ml de solução oral) duas vezes por dia									
≥ 40	5 mg (5 ml de solução oral ou 1 comprimido revestido por película de 5 mg) duas vezes por dia									
<b>Medicamento comparador</b>	<p>Adalimumab - a dose recomendada, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso do Doente</th> <th>Regime Posológico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 kg até &lt; 30 kg</td> <td>20 mg em semanas alternadas</td> </tr> <tr> <td>≥ 30 kg</td> <td>40 mg em semanas alternadas</td> </tr> </tbody> </table> <p>Etanercept: a dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo), administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.</p>	Peso do Doente	Regime Posológico	10 kg até < 30 kg	20 mg em semanas alternadas	≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas			
Peso do Doente	Regime Posológico									
10 kg até < 30 kg	20 mg em semanas alternadas									
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas									
<b>Outros elementos a considerar na comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	NA								
	<b>Medicamento comparador</b>	NA								



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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Atividade da doença (por exemplo, JADAS, JIA ACR 30/50/70, JSpADA)	8	Importante
Doença inativa	6	Importante
Capacidade funcional (por exemplo, HAQ)	7	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos de especial interesse (eventos cardiovasculares tromboembólicos, infeções oportunistas, neoplasias)	8	Crítico
Mortalidade	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Em relação à artrite idiopática juvenil poliarticular ativa nas formas poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL)<sup>1</sup> para identificar estudos que comparassem tofacitinib com os comparadores de interesse (adalimumab e etanercept), na população de interesse (artrite idiopática juvenil poliarticular ativa - poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida), não tendo identificado estudos aleatorizados de comparação direta.

O TAIM identificou 10 estudos, sendo que um estudo (ADJUVITE) comparava adalimumab com placebo em doentes com uveíte; um estudo (Alexeeva *et al.*) comparava etanercept mais metotrexato com metotrexato em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) ativa, um estudo (BeSt for Kids) comparava etanercept mais metotrexato vs metotrexato vs metotrexato mais corticoides; um estudo (Mori *et al.*) comparava duas doses de etanercept; um estudo (Burgos-Vargas *et al.*) comparava adalimumab com placebo em doentes com entesite relacionada com artrite; um estudo (REMINDER) comparava etanercept com placebo em doentes com entesite relacionada com artrite; e um estudo (TREAT) comparava etanercept mais prednisona vs metotrexato vs metotrexato mais placebo em doentes com AIJ ativa. Assim, apenas três estudos incluíam os comparadores de interesse e, de acordo com o TAIM, a população de interesse (artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, nas formas poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida): o estudo de Brunner *et al.* [A3921104]<sup>2</sup> comparava tofacitinib com placebo; o estudo DE038<sup>4</sup> comparava adalimumab com placebo; e o estudo de Lovell *et al.*<sup>5</sup> comparava etanercept com placebo.

Assim, como cada comparação incluía apenas dois estudos, o TAIM procedeu a comparações indiretas entre tratamentos, utilizando o método de Bucher, entre o estudo de tofacitinib (Brunner *et al.* [A3921104]) e o estudo de adalimumab (DE038), e entre o estudo de tofacitinib e o estudo de etanercept (Lovell *et al.*, 2000). Este relatório foi considerado relevante para a presente avaliação.

Em relação à artrite psoriática juvenil, não foi submetida qualquer evidência comparativa.

## Descrição dos estudos avaliados

### Revisão sistemática<sup>1</sup> e comparações indiretas entre tratamentos

#### Métodos

##### *Identificação de informação*

A empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL)<sup>1</sup> que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tofacitinib, adalimumab e etanercept na artrite idiopática juvenil poliarticular ativa.

A pesquisa foi realizada em 15 de julho de 2020.

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library.

A pesquisa incluiu 5 regimes de tratamento, dos quais 3 eram comparadores de interesse (tofacitinib, adalimumab e etanercept).

#### Resultados

##### *Identificação de informação*

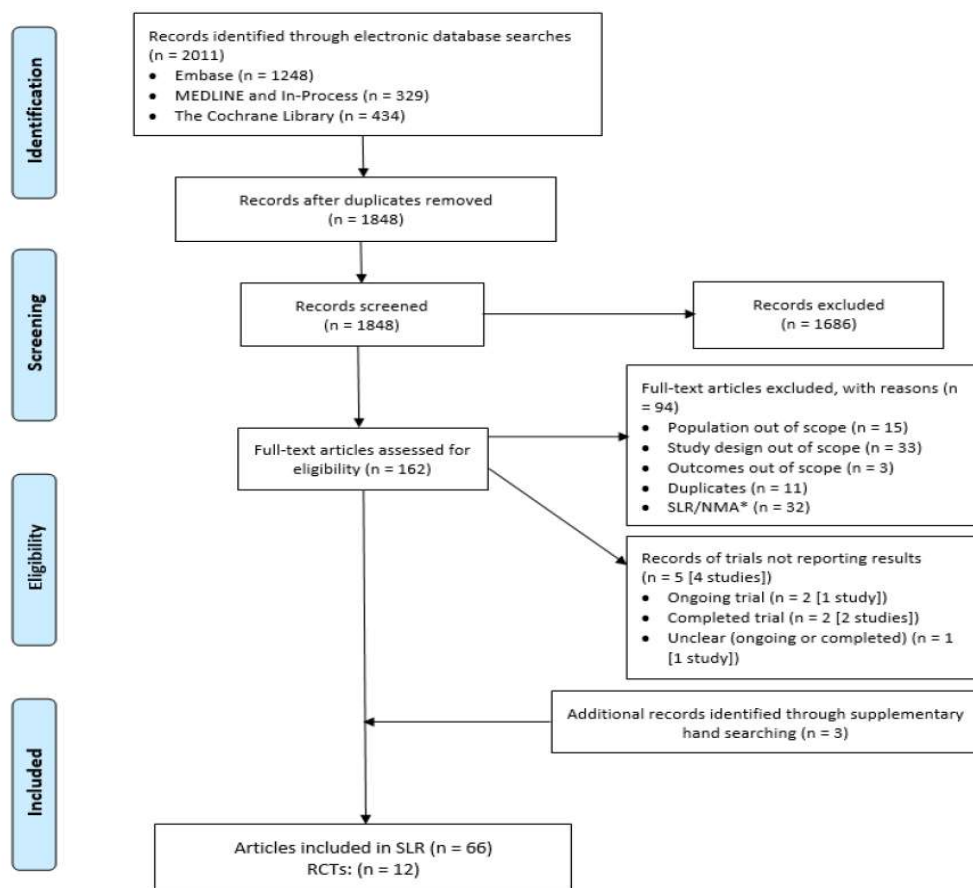
A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre tofacitinib e adalimumab, ou entre tofacitinib e etanercept.

A revisão sistemática da literatura identificou 2.011 citações, tendo após revisão de *abstracts* e textos completos sido identificados 66 citações referentes a 12 estudos. Destes, um estudo (CHERISH) comparava tocilizumab com placebo, e um estudo (Ruperto *et al.*) comparava abatacept com placebo, que não eram comparadores de interesse. Assim, o TAIM identificou 10 estudos, sendo que um estudo (ADJUVITE) comparava adalimumab com placebo em doentes com uveíte; um estudo (Alexeeva *et al.*) comparava etanercept mais metotrexato com metotrexato em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) ativa, um estudo (BeSt for Kids) comparava etanercept mais metotrexato vs metotrexato vs metotrexato mais corticoides; um estudo (Mori *et al.*) comparava duas doses de etanercept; um estudo (Burgos-Vargas *et al.*) comparava adalimumab com placebo em doentes com entesite relacionada com artrite; um estudo (REMINDER) comparava etanercept com placebo em

doentes com entesite relacionada com artrite; e um estudo (TREAT) comparava etanercept mais prednisona vs metotrexato vs metotrexato mais placebo em doentes com AIJ ativa. Assim, apenas três estudos incluíam os comparadores de interesse e, na perspetiva do TAIM, a população de interesse: o estudo DE038 comparava adalimumab com placebo; o estudo de Brunner *et al.* [A3921104] comparava tofacitinib com placebo; e o estudo de Lovell *et al* comparava etanercept com placebo.

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

Figura 1: Resultados da revisão sistemática da literatura



Fonte: extraído de Ref 2

### Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida as características dos 3 estudos com as intervenções de interesse que foram incluídos nas comparações indiretas entre tratamentos.

### Estudo de Brunner *et al.* (A3921104)<sup>2</sup>

O estudo de Brunner *et al.* [A3921104] (fase 2) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 14 países (Portugal não participou), que incluiu 142 doentes com idades entre os 2 e os 18 anos, com artrite idiopática juvenil poliarticular [AIJ] (poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, oligoartrite estendida, ou AIJ sistémica sem características sistémicas), com pelo menos uma resposta AIJ ACR30 com tofacitinib ao fim de 18 semanas de tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tofacitinib por via oral, em doses até 5 mg duas vezes por dia, ou placebo, e avaliou a taxa de *exacerbações* na semana 26. O estudo teve duas fases. Na fase 1, todos os doentes receberam em regime aberto tofacitinib por via oral, em doses até 5 mg duas vezes por dia, durante 18 meses ou até que surgisse uma exacerbação; após as 18 semanas os doentes que apresentassem pelo menos uma resposta AIJ ACR30, foram aleatorizados para tofacitinib ou placebo (fase 2).

O estudo incluiu crianças e adolescentes, com idades entre 2 e 18 anos, com uma das seguintes formas de artrite idiopática juvenil: oligoartrite estendida, poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, AIJ sistémica sem características sistémicas nos 6 meses anteriores, artrite psoriática, ou artrite relacionada com entesite. Os doentes com oligoartrite estendida, poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, AIJ sistémica sem características sistémicas, tinham de apresentar doença ativa definida como cinco ou mais articulações ativas, e uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs (metotrexato ou DMARDs biológicos). Os doentes com artrite psoriática, ou artrite relacionada com entesite, tinham de ter um mínimo de três articulações ativas, não foram incluídos na análise principal, tendo sido incluídos para fins exploratórios. Os doentes tinham de apresentar resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD, que poderia incluir metotrexato ou um agente biológico. No caso da artrite psoriática e artrite relacionada com entesite tinham de apresentar resposta inadequada a anti-inflamatórios não esteroides.

Foram excluídos os doentes com as seguintes formas de artrite idiopática juvenil: AIJ com outras características sistémicas ativas que não fossem reagentes de fase aguda elevados e articulações ativas; oligoartrite persistente; e AIJ indiferenciada.

Na fase em dupla ocultação (Fase 2), os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem tofacitinib por via oral, em doses até 5 mg duas vezes por dia (n= 72), ou placebo (n= 70),

através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único. A aleatorização foi estratificada por tipo de AIJ (oligoartrite estendida vs poliartrite com fator reumatoide positivo vs fator reumatoide negativo vs AIJ sistémica sem características sistémicas vs artrite psoriática vs artrite relacionada com entesite), e nos doentes com AIJ sistémica em função da proteína C reativa (normal vs elevada).

Na Fase 2, a medida de resultado primária selecionada foi a taxa de exacerbações na semana 26 da Fase 2 (semana 44 do estudo). As medidas de resultado secundárias foram as respostas JIA ACR50 - 30 - 70, e a variação da pontuação CHAQ-DI, na semana 26 da Fase 2 (semana 44 do estudo).

Tofacitinib era considerado superior a placebo na redução das exacerbações, se a diferença na proporção de doentes com exacerbações na semana 26 tivesse um valor de  $p < 0,05$ ). Esta diferença foi avaliada na população com as formas poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, oligoartrite estendida, ou AIJ sistémica sem características sistémicas.

A medicação prévia (DMARDs) à Fase 1 incluía DMARDs biológicos em 37,8% dos doentes, sendo os mais frequentes abatacept em 5,3%, adalimumab em 20%, etanercept 23,1%, e tocilizumab 10,7%. Incluía ainda DMARDs convencionais em 91,6% dos doentes, sendo o mais frequente metotrexato em 90,7%. Não é reportada a proporção de doentes com resposta inadequada a DMARDs biológicos. Se aceitarmos que os doentes que receberam previamente DMARDs biológicos apresentaram resposta inadequada a estes fármacos, a proporção de doentes com resposta inadequada a DMARDs biológicos seria de 37,8%. Partindo do mesmo pressuposto, a proporção de doentes com resposta inadequada a adalimumab seria de 20%. Na Fase 2, os doentes tratados com DMARDs convencionais representavam 65,9% dos doentes no grupo tofacitinib, e 68,2% no grupo placebo, e incluíam apenas doentes tratados com metotrexato.

Na Fase em dupla ocultação, 18 doentes (10,4%) apresentavam oligoartrite estendida, 28 doentes (16,2%) poliartrite com fator reumatoide positivo, 87 doentes (50,3%) poliartrite com fator reumatoide negativo, 9 doentes (5,2%) AIJ sistémica, 15 doentes (8,7%) artrite psoriática juvenil, e 16 doentes (9,2%) artrite relacionada com entesite. Estas entidades estavam distribuídas de forma equilibrada entre os dois braços de tratamento.

Não é reportado o efeito do tratamento, separadamente, nos doentes com resposta inadequada a DMARDs convencionais e resposta inadequada a DMARDs biológicos.

Durante a Fase 2, a mediana do tempo até às exacerbações JIA foi de 155 dias (IC95% 86 a NE) no grupo placebo, e não estimável no grupo tofacitinib (razão de riscos 0,46; IC95% 0,27 a 0,79;  $p=0,0037$ ). Até à semana 26 (em dupla ocultação), observaram-se exacerbações em 21/72 doentes (29,2%) no grupo tofacitinib, e em 37/70 doentes no grupo placebo (52,9%) com uma diferença entre grupos de 23,7% (IC95% -39,41 a -7,97;  $p=0,0031$ ). A diferença entre grupos, em cada uma das formas de artrite idiopática juvenil foi a seguinte: oligoartrite estendida -37,50 (IC95% -76,04 a 1,04); poliartrite com fator reumatoide positivo -28,57 (IC95% -63,67 a 6,53); poliartrite com fator reumatoide negativo -21,27 (IC95% -41,55 a -0,99); AIJ sistémica -10,00 (IC95% -75,15 a 55,15).

Na semana 26 em dupla ocultação, observaram-se diferenças com significado estatístico, favorecendo tocilizumab, em relação a resposta ACR50 ( $p=0,0166$ ), ACR30 ( $p=0,0031$ ), e ACR70 ( $p=0,0387$ ).

A variação no índice de incapacidade CHAQ observada na semana 26 foi de -0,12 (IC95% -0,22 a -0,01;  $p=0,0292$ ).

### Estudo DE038<sup>3</sup>

O estudo DE038 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 133 doentes com idades entre 4 e 17 anos, com artrite reumatoide juvenil ativa, com pelo menos uma resposta AIJ ACR30 com adalimumab ao fim de 16 semanas de tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem adalimumab por via subcutânea, na dose de 24 mg por metro quadrado de superfície corporal (dose máxima 40 mg) a cada duas semanas, ou placebo, e avaliou a taxa de *exacerbações* na semana 32. O estudo teve duas fases. Na fase 1, todos os doentes receberam em regime aberto adalimumab por via subcutânea, na dose de 24 mg por metro quadrado de superfície corporal (dose máxima 40 mg) a cada duas semanas, durante 16 semanas ou até que surgisse um *flare*; após as 16 semanas os doentes que apresentassem pelo menos uma resposta AIJ ACR30, foram aleatorizados para adalimumab ou placebo (fase 2). Na fase 1, os doentes foram estratificados pelo uso prévio de metotrexato.

O estudo incluiu crianças e adolescentes, com idades entre 4 e 17 anos, com artrite reumatóide juvenil com curso poliarticular (pelo menos cinco articulações tumefactas), que não tinham respondido adequadamente a anti-inflamatórios não esteroides. Os doentes podiam ter recebido previamente metotrexato desde que apresentassem resposta inadequada ou toxicidade relacionada com o

medicamento. Foram excluídos os doentes que tivessem recebido previamente DMARDs biológicos, ou DMARDs não biológicos com exceção de metotrexato.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem adalimumab (n= 38), ou placebo (n= 37), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único. A aleatorização foi estratificada por metotrexato prévio (sim vs não).

A medida de resultado primária selecionada foi a resposta ACR Pedi 30 na semana 16.

De notar, a população incluída neste estudo não corresponde à população de interesse, pelo que este estudo não é relevante para a presente avaliação.

#### **Estudo de Lovell *et al.*, 2000<sup>4</sup>**

O estudo de Lovell *et al.*, 2000 (fase 2) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 51 doentes com idades entre os 4 e os 17 anos, com uma resposta com ao etanercept ao fim de 3 meses de tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem etanercept por via subcutânea, na dose de 0,4 mg por quilo de peso (dose máxima 40 mg) duas vezes por dia, ou placebo, e avaliou a taxa de *exacerbações* ao fim de 4 meses. O estudo teve duas fases. Na fase 1, todos os doentes receberam em regime aberto etanercept por via subcutânea, na dose de 0,4 mg por quilo de peso (dose máxima 40 mg) duas vezes por dia, durante 3 meses ou até que surgisse um *flare*; após os três meses os doentes que apresentassem uma melhoria, foram aleatorizados para etanercept ou placebo (fase 2).

O estudo incluiu crianças e adolescentes, com idades entre 4 e 17 anos, com arite reumatóide juvenil com curso poliarticular (pelo menos cinco articulações tumefactas), que não tinham respondido adequadamente a anti-inflamatórios não esteroides e a metotrexato na dose de 10 mg por metro quadrado de superfície corporal por semana.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem etanercept (n= 25), ou placebo (n= 26), recebendo cada doente um número de aleatorização único.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de *exacerbações* ao fim de 4 meses.

De notar, a população incluída neste estudo não corresponde à população de interesse, pelo que este estudo não é relevante para a presente avaliação.



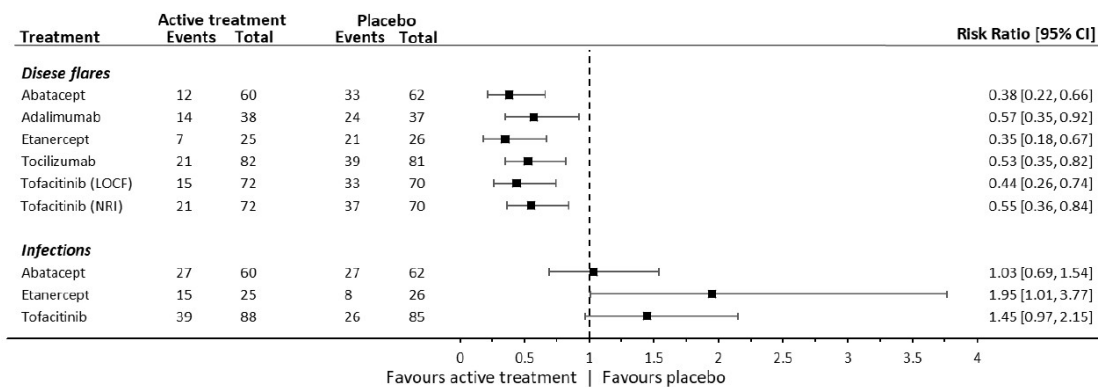
**Avaliação da exequibilidade de comparações indiretas entre tratamentos**

Como já referido, apenas três estudos incluíam os comparadores de interesse e a população de interesse: o estudo DE038 comparava adalimumab com placebo; o estudo de Brunner *et al.* (A3921104) comparava tofacitinib com placebo; e o estudo de Lovell *et al.* comparava etanercept com placebo.

Assim, como cada comparação incluía apenas dois estudos, o TAIM procedeu a comparações indiretas entre tratamentos, utilizando o método de Bucher, entre o estudo de tofacitinib (Brunner *et al.* [A3921104]) e o estudo de adalimumab (DE038), e entre o estudo de tofacitinib e o estudo de etanercept (Lovell *et al.*, 2000).

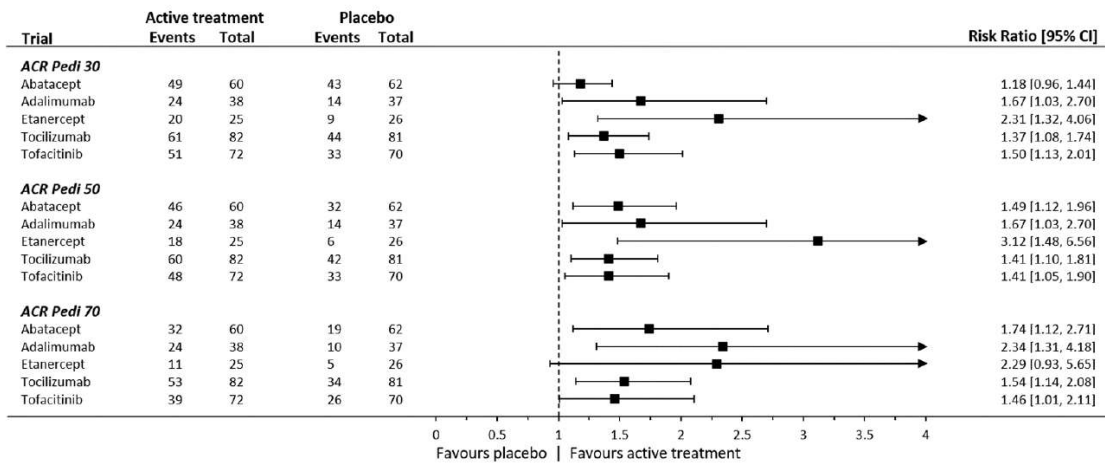
Um resumo dos resultados (agudizações e infeções) dos estudos incluídos nas comparações indiretas é apresentado na Figura 1.

**Figura 1: agudizações e infeções nos estudos incluídos nas comparações indiretas**



Um resumo dos resultados (ACR Pedi 30/50/70) dos estudos incluídos nas comparações indiretas é apresentado na Figura 2.

Figura 2: ACR Pedi 30/50/70 nos estudos incluídos nas comparações indiretas



As redes de evidência podem ser observadas na Figura 3.

Figura 3: redes de evidência

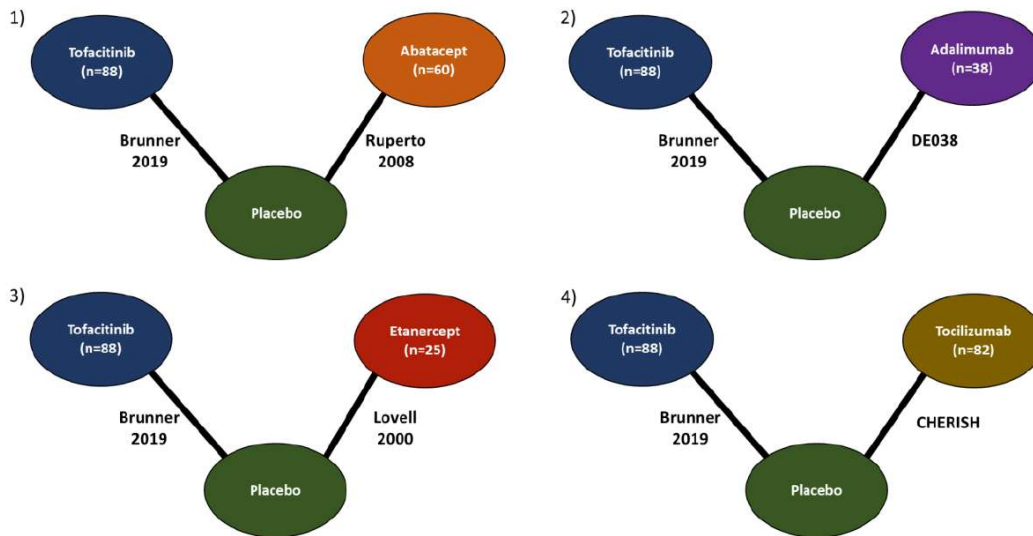


Figure presents the following ITC networks: 1) tofacitinib vs abatacept; 2) tofacitinib vs adalimumab (methotrexate stratum); 3) tofacitinib vs etanercept; 4) tofacitinib vs tocilizumab

## Resultados

### Comparação tofacitinib vs. abatacept

#### *Melhoria da artrite (resposta ACR Pedi 30/50/70)*

Em relação à resposta ACR Pedi 30, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e abatacept (razão de riscos 1,28; IC95% 0,90 a 1,82).

Em relação à resposta ACR Pedi 50, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e abatacept (razão de riscos 0,95; IC95% 0,63 a 1,43).

Em relação à resposta ACR Pedi 70, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e abatacept (razão de riscos 0,84; IC95% 0,47 a 1,49).

#### *Agudizações*

Em relação às agudizações, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e abatacept (razão de riscos 1,18; IC95% 0,55 a 2,51).

#### *Infeções*

Em relação às infeções, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e abatacept (razão de riscos 1,40; IC95% 0,80 a 2,46).

### Comparação tofacitinib vs. adalimumab

#### *Melhoria da artrite (resposta ACR Pedi 30/50/70)*

Em relação à resposta ACR Pedi 30, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e adalimumab (razão de riscos 0,90; IC95% 0,51 a 1,58).

Em relação à resposta ACR Pedi 50, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e adalimumab (razão de riscos 0,85; IC95% 0,48 a 1,49).

Xeljanz (Tofacitinib)

Em relação à resposta ACR Pedi 70, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e adalimumab (razão de riscos 0,62; IC95% 0,31 a 1,25).

### ***Agudizações***

Em relação às agudizações, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e adalimumab (razão de riscos 0,97; IC95% 0,51 a 1,84).

### **Comparação tofacitinib vs. etanercept**

#### ***Melhoria da artrite (resposta ACR Pedi 30/50/70)***

Em relação à resposta ACR Pedi 30, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e etanercept (razão de riscos 0,65; IC95% 0,35 a 1,22).

Em relação à resposta ACR Pedi 50, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e etanercept (razão de riscos 0,45; IC95% 0,20 a 1,01).

Em relação à resposta ACR Pedi 70, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e etanercept (razão de riscos 0,64; IC95% 0,24 a 1,69).

### ***Agudizações***

Em relação às agudizações, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e etanercept (razão de riscos 1,27; IC95% 0,55 a 2,93).

### ***Infeções***

Em relação às infeções, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e etanercept (razão de riscos 0,74; IC95% 0,34 a 1,60).

### Comparação tofacitinib vs. tocilizumab

#### **Melhoria da artrite (resposta ACRPedi 30/50/70)**

Em relação à resposta ACR Pedi 30, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e tocilizumab (razão de riscos 1,10; IC95% 0,76 a 1,59).

Em relação à resposta ACR Pedi 50, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e tocilizumab (razão de riscos 1,00; IC95% 0,68 a 1,48).

Em relação à resposta ACR Pedi 70, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e tocilizumab (razão de riscos 0,95; IC95% 0,59 a 1,53).

#### **Agudizações**

Em relação às agudizações, não se observou uma diferença com significado estatístico, entre tofacitinib e tocilizumab (razão de riscos 1,04; IC95% 0,57 a 1,90).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de tofacitinib foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, tofacitinib, em comparação com adalimumab e etanercept, não mostrou benefício adicional em relação a atividade da doença (resposta ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ou ACR Pedi 70), doença inativa, capacidade funcional (por exemplo HAQ), qualidade de vida, ou segurança.

#### **Qualidade de vida**

Não foram reportados dados comparativos de qualidade de vida.

Conseqüentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a qualidade de vida.

### ***Atividade da doença (resposta ACR 30/50/70)***

Na comparação entre tofacitinib e adalimumab, não se observou uma diferença com significado estatístico na resposta ACR Pedi 30 (razão de riscos 0,90; IC95% 0,51 a 1,58), ACR Pedi 50 (razão de riscos 0,85; IC95% 0,48 a 1,49), ou ACR Pedi 70 (razão de riscos 0,62; IC95% 0,31 a 1,25).

Na comparação entre tofacitinib e etanercept, não se observou uma diferença com significado estatístico na resposta ACR Pedi 30 (razão de riscos 0,65; IC95% 0,35 a 1,22), ACR Pedi 50 (razão de riscos 0,45; IC95% 0,20 a 1,01), ou ACR Pedi 70 (razão de riscos 0,64; IC95% 0,24 a 1,69).

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a atividade da doença.

### ***Doença inativa***

Não foram reportados dados comparativos de doença inativa.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a doença inativa.

### ***Capacidade funcional (por exemplo, HAQ)***

Não foram reportados dados comparativos de capacidade funcional.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a capacidade funcional.

### ***Eventos adversos***

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos.

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a eventos adversos.

### ***Eventos adversos Graves***

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos graves.

Conseqüentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a eventos adversos graves.

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Não foram reportados dados comparativos de descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

### ***Mortalidade relacionada com o tratamento***

Não foram reportados dados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a mortalidade relacionada com o tratamento.

### ***Eventos adversos de especial interesse***

Não foram reportados dados comparativos de eventos adversos de especial interesse.

Conseqüentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de tofacitinib, em relação a nenhum dos comparadores de interesse, em relação a eventos adversos de especial interesse.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Para todas as comparações, a certeza da evidência foi classificada como moderada para a medida de resultado 'atividade da doença', por se tratar de comparações indiretas incluindo apenas um (par) de estudo(s) para cada comparação, sem nenhuma comparação direta que permitisse avaliar a inconsistência dessas comparações.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de tofacitinib “para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) e da da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de tofacitinib em quatro subpopulações: 1- artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD convencional; em que a intervenção era tofacitinib; e os comparadores adalimumab e etanercept; 2- artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARDs biológicos; em que a intervenção era tofacitinib; e os comparadores adalimumab e etanercept; 3- artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD convencional; em que a intervenção era tofacitinib; e o comparador etanercept; 4- artrite psoriática juvenil em doentes com



idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD biológico em que a intervenção era tofacitinib; e o comparador etanercept.

Para suportar o benefício adicional de tofacitinib em relação a adalimumab e etanercept no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, o TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura.

A revisão sistemática da literatura identificou 2.011 citações, tendo após revisão de resumos e textos completos sido identificados 66 citações referentes a 12 estudos. Destes, um estudo (CHERISH) comparava tocilizumab com placebo, e um estudo (Ruperto *et al.*) comparava abatacept com placebo, que não eram comparadores de interesse. Assim, o TAIM identificou 10 estudos com os comparadores de interesse, sendo que um estudo (ADJUVITE) comparava adalimumab com placebo em doentes com uveíte; um estudo (Alexeeva *et al.*) comparava etanercept mais metotrexato com metotrexato em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) ativa, um estudo (BeSt for Kids) comparava etanercept mais metotrexato vs metotrexato vs metotrexato mais corticoides; um estudo (Mori *et al.*) comparava duas doses de etanercept; um estudo (Burgos-Vargas *et al.*) comparava adalimumab com placebo em doentes com entesite relacionada com artrite; um estudo (REMINDER) comparava etanercept com placebo em doentes com entesite relacionada com artrite; e um estudo (TREAT) comparava etanercept mais prednisona vs metotrexato vs metotrexato mais placebo em doentes com AIJ ativa.

Assim, apenas três estudos incluíam os comparadores de interesse e, na população de interesse: o estudo DE038 comparava adalimumab com placebo; o estudo de Brunner *et al.* (A3921104) comparava tofacitinib com placebo; e o estudo de Lovell *et al.* comparava etanercept com placebo.

Como cada comparação incluía apenas dois estudos, TAIM procedeu a comparações indiretas entre tratamentos, utilizando o método de Bucher, entre o estudo de tofacitinib (Brunner *et al.* [A3921104]) e o estudo de adalimumab (DE038), e entre o estudo de tofacitinib e o estudo de etanercept (Lovell *et al.*, 2000).

Em termos de eficácia comparativa, tofacitinib, em comparação com adalimumab, ou etanercept, não mostrou benefício adicional em relação a atividade da doença (resposta ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ou ACR Pedi 70), doença inativa, capacidade funcional (por exemplo HAQ), qualidade de vida, ou segurança.

Na comparação entre tofacitinib e adalimumab, não se observou uma diferença com significado estatístico na resposta ACR Pedi 30 (razão de riscos 0,90; IC95% 0,51 a 1,58), ACR Pedi 50 (razão de riscos 0,85; IC95% 0,48 a 1,49), ou ACR Pedi 70 (razão de riscos 0,62; IC95% 0,31 a 1,25).

Na comparação entre tofacitinib e etanercept, também não se observou uma diferença com significado estatístico na resposta ACR Pedi 30 (razão de riscos 0,65; IC95% 0,35 a 1,22), ACR Pedi 50 (razão de riscos 0,45; IC95% 0,20 a 1,01), ou ACR Pedi 70 (razão de riscos 0,64; IC95% 0,24 a 1,69).

Não foram submetidos dados de comparação entre tofacitinib e adalimumab, ou etanercept, em relação a nenhuma das outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

A matriz de avaliação definiu duas subpopulações: crianças e adolescentes com AIJ que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD convencional (subpopulação 1); e crianças e adolescentes com AIJ que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD biológico (subpopulação 2). Os doentes incluídos no estudo de tofacitinib tinham de apresentar resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD, que poderia incluir metotrexato ou um agente biológico. A medicação prévia (DMARDs) à Fase 1 incluía DMARDs biológicos em 37,8% dos doentes, sendo os mais frequentes abatacept em 5,3%, adalimumab em 20%, etanercept 23,1%, e tocilizumab 10,7%. Incluía ainda DMARDs convencionais em 91,6% dos doentes, sendo o mais frequente metotrexato em 90,7%. Não é reportada a proporção de doentes com resposta inadequada a DMARDs biológicos. Se aceitarmos que os doentes que receberam previamente DMARDs biológicos apresentaram resposta inadequada a DMARDs biológicos, a proporção de doentes com resposta inadequada a DMARDs biológicos seria de 37,8%. Partindo do mesmo pressuposto, a proporção de doentes com resposta inadequada a adalimumab seria de 20%. Na Fase 2, os doentes tratados com DMARDs convencionais representavam 65,9% dos doentes no grupo tofacitinib, e 68,2% no grupo placebo, e incluíam apenas doentes tratados com metotrexato. Contudo, não é reportado o efeito do tratamento, separadamente, nos doentes com resposta inadequada a DMARDs convencionais e resposta inadequada a DMARDs biológicos. Assim, na ausência de informação sobre o efeito do tratamento, separadamente, na população com resposta inadequada a DMARDs biológicos, e na população com resposta inadequada a DMARDs convencionais, a população incluída no estudo de tofacitinib pode ser considerada como razoavelmente representativa de doentes com resposta inadequada a DMARDs convencionais, mas não pode ser considerada representativa de uma população com resposta inadequada a DMARDs biológicos ou com resposta inadequada a adalimumab.

O TAIM solicitou que o tofacitinib fosse avaliado na artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (na forma de poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) que responderam de forma inadequada ou não são elegíveis para adalimumab. Em Portugal, após a falha de um DMARD convencional, a prática clínica é iniciar um DMARD biológico, sendo o adalimumab um dos fármacos habitualmente usados nesta população. Saliencia-se que, do ponto de vista clínico, não existe fundamento para diferenciar os dois fármacos anti-TNF considerados como comparadores (adalimumab e etanercept). Ainda de notar, o estudo de tofacitinib (Brunner *et al.* - A3921104) não avaliou uma população (representativa) de doentes com resposta inadequada a adalimumab, pelo que o benefício de tofacitinib nesta subpopulação é desconhecido.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de tofacitinib para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida)” e da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de tofacitinib em relação a adalimumab ou etanercept, tanto na população com artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida), como na população com artrite psoriática juvenil. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco nas duas populações, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n. º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Um estudo de comparação indireta (método de Bucher), entre um estudo de tofacitinib (Brunner et al [A3921104]) e um estudo de adalimumab (DE038), e entre um estudo de tofacitinib e um estudo de etanercept (Lovell et al, 2000), indicou que tofacitinib em comparação com adalimumab e etanercept, não mostrou benefício adicional em relação a atividade da doença (resposta ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ou ACR Pedi 70), doença inativa, capacidade funcional, qualidade de vida, ou segurança.

Na comparação entre tofacitinib e adalimumab, não se observou uma diferença com significado estatístico na resposta ACR Pedi 30 (razão de riscos 0,90; IC95% 0,51 a 1,58), ACR Pedi 50 (razão de riscos 0,85; IC95% 0,48 a 1,49), ou ACR Pedi 70 (razão de riscos 0,62; IC95% 0,31 a 1,25). Na comparação entre tofacitinib e etanercept, também não se observou uma diferença com significado estatístico na resposta ACR Pedi 30 (razão de riscos 0,65; IC95% 0,35 a 1,22), ACR Pedi 50 (razão de riscos 0,45; IC95% 0,20 a 1,01), ou ACR Pedi 70 (razão de riscos 0,64; IC95% 0,24 a 1,69).

Não foram submetidos dados de comparação entre tofacitinib e adalimumab ou etanercept, em relação a nenhuma das outras medidas de resultado (com exceção do efeito do tratamento na atividade da doença) definidas na matriz de avaliação.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Xeljanz (tofacitinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de tofacitinib para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida) e da artrite psoriática juvenil em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que responderam de forma inadequada a terapêutica anterior com DMARD.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de tofacitinib em relação a adalimumab ou etanercept, tanto na população com artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (poliartrite com fator reumatoide positivo [FR+] ou negativo [FR-] e oligoartrite estendida), como na população com artrite psoriática juvenil.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

## 12. Referências bibliográficas

Appendix D: Identification, selection and synthesis of clinical evidence. D1.1 Identification and selection of relevant studies.

Clinical Study Report. Protocol number A3921104. Efficacy, safety, and tolerability of tofacitinib for treatment of polyarticular course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in children and adolescent subjects. 9 December 2019

Lovell DJ et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-820 (DE038)

Lovell DJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769