

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XELJANZ (TOFACITINIB)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha e/ou que não são elegíveis ao tratamento com anti-TNFs

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

22/08/2024

Xeljanz (Tofacitinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/08/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tofacitinib

Nome do medicamento: Xeljanz

Apresentação: 56 Unidades, Comprimido revestido por película, doseado a 5 mg, registo n.º 5712500

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xeljanz (Tofacitinib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha e/ou que não são elegíveis ao tratamento com anti-TNFs.

Face aos comparadores Secucinumab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab não foi possível determinar superioridade. No entanto, foi reconhecido o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na subpopulação doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em 1ª linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Em relação à subpopulação de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que apresentam intolerância ou contra-indicação ao tratamento com um DMARD anti-TNF, não foi submetida evidência, pelo que não se recomenda o financiamento nesta subpopulação.

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 14.º (para comparticipação) ou 25.º (para APH) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática inflamatória crónica que se caracteriza pelo envolvimento das articulações sacroilíacas, assim como restante esqueleto axial. Afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino, numa proporção de 2 homens para 1 mulher, sendo o antígeno HLA-B27 um dos principais determinantes genéticos de suscetibilidade à doença. A prevalência estimada da EA na população adulta portuguesa é de 0.5% (IC 95% 0.3 – 0.7).

A manifestação clínica característica desta doença é a lombalgia de ritmo inflamatório, mas pode ocorrer envolvimento de todo o ráquis, articulações periféricas, enteses e também envolvimento extra-musculoesquelético. Tal como o nome indica, a doença evolui para anquilose das articulações afetadas, o que condiciona alterações posturais típicas e progressiva limitação da mobilidade.

Para estabelecer o diagnóstico de EA é necessária a documentação de sacroileíte em radiografia da bacia, de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados, na presença de contexto clínico sugestivo.

Importância social da doença

A EA inicia-se em idades jovens e o seu curso progressivo leva a uma diminuição gradual da capacidade funcional do doente. A doença ativa tem um grande impacto na qualidade de vida e nas atividades da vida diária. A dor inflamatória, noturna que interfere com o sono, associada a rigidez matinal prolongada, contribuem para a redução da qualidade de vida e associam-se a importante absentismo laboral. Adicionalmente, e como noutras doenças inflamatórias crónicas, o risco de eventos cardiovasculares encontra-se aumentado e a mortalidade nos doentes com EA é superior à população em geral (HR 1.6; IC 95% 1.44-1.77).

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 objetivo do tratamento da EA é o controlo da atividade da doença, a melhoria/normalização da capacidade funcional e da qualidade de vida, e assim evitar as complicações a longo prazo desta doença.

O tratamento não farmacológico tem uma importância fulcral na preservação da mobilidade e de uma correta postura e inclui a prática de atividade física adequada (como natação e hidroginástica) e fisioterapia. O tratamento farmacológico assenta no uso crónico de anti-inflamatórios não esteroides, não havendo evidência de benefício de medicamentos modificadores de doença reumática (DMARD) sintéticos no envolvimento axial da EA. Nos doentes que mantêm doença ativa apesar de pelo menos 2 cursos de AINE em dose adequada, está preconizado iniciar um DMARD biológico. Atualmente estão aprovados para tratamento da EA os inibidores do TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab) e inibidores da IL-17 (secucinumab). Os fármacos biológicos demonstraram eficácia na redução da inflamação, quer a nível das articulações sacroilíacas e coluna vertebral, quer a nível das articulações periféricas e enteses, bem como no controlo das manifestações extra-articulares. Existe sugestão de que estes fármacos também atrasam a progressão radiográfica destes doentes. A escolha do fármaco depende das características do doente e da doença, nomeadamente da presença de manifestações extra-musculoesqueléticas e comorbilidades que o doente possa apresentar. É prática clínica atual iniciar um antagonista do TNF, exceto se existir contra-indicação para esta classe de medicamentos. A resposta à terapêutica biológica deve ser avaliada após 3 meses de tratamento contínuo. Em caso de resposta insuficiente ou de perda de resposta, a mudança para um segundo antagonista do TNF ou para um inibidor da IL-17 tem demonstrado sucesso. Os doentes com falência secundária na resposta (na qual a formação de anticorpos poderá estar envolvida) parecem ter maior

probabilidade de responder a uma mudança de antagonista do TNF, quando comparados com doentes com falência primária.

Apesar das terapêuticas disponíveis, nem todos os doentes atingem um controlo adequado da atividade da EA, quer por ineficácia primária, quer por falência secundária ou por aparecimento de efeitos adversos que levam à descontinuação de terapêuticas eficazes. Tratando-se de uma doença crónica com opções terapêuticas limitadas, há uma necessidade considerável de medicamentos com novos mecanismos de ação que possam proporcionar um controlo rápido, eficaz e sustentado da EA, com um perfil de segurança aceitável e que minimizem o impacto da EA na vida dos doentes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do tofacitinib na indicação “tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha, e/ou que não são elegíveis ao tratamento com anti-TNFs.”

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em 1ª linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF	Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab	Prática clínica
2	Doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que apresentem intolerância ou contraindicação ao tratamento com um DMARD anti-TNF	Secucinumab	Prática clínica

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de tofacitinib é de 5 mg administrados duas vezes por dia.
	Medicamento comparador	<p>A dose recomendada de adalimumab é de 40 mg administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea.</p> <p>Após a dose inicial de 400 mg na semana 0, 2 e 4, a dose recomendada de certolizumab em manutenção é de 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas. Após pelo menos 1 ano de tratamento com certolizumab, nos doentes em remissão sustentada, pode ser considerada uma dose reduzida de manutenção de 200 mg a cada 4 semanas.</p> <p>A dose recomendada de etanercept é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção subcutânea.</p> <p>A dose recomendada de golimumab é de 50 mg uma vez por mês, na mesma data todos os meses, por injeção subcutânea.</p> <p>A dose recomendada de infliximab é de 5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, a intervalos de 6 a 8 semanas. Se um doente não responder às 6 semanas (i.e. após a administração de 2 doses), não deve ser administrado tratamento adicional com infliximab.</p> <p>A dose recomendada de secucinumab é de 150 mg por injeção subcutânea, com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em uma injeção subcutânea de 300 mg ou em duas injeções subcutâneas de 150 mg.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável.
	Medicamento comparador	Idem.

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. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - *Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Melhoria da qualidade de vida (avaliada por um instrumento específico ou por um instrumento genérico)	9	Crítica
Redução da atividade inflamatória avaliada por um índice composto (resposta ASAS, variação ASDAS ou BASDAI)	8	Crítica
Proporção de doentes com doença inativa (ASDAS <i>inactive disease</i>)	6	Importante
Melhoria da capacidade funcional (BASFI)	7	Crítica
Medidas de Segurança		
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos de especial interesse		
Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	8	Crítica
Infeções oportunistas, incluindo zoster	8	Crítica
Neoplasias	8	Crítica
Mortalidade	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Ensaio A3921120⁵.
- Revisão sistemática e meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA)^{6,8}.

Estudos excluídos na avaliação:

Ensaio A3921120 - estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança de tofacitinib 5 mg BID vs. placebo em adultos com espondilite anquilosante ativa. Este estudo teve início em junho de 2018 e foi concluído em agosto de 2020, tendo sido conduzido em 75 centros clínicos de 14 países – excluído da análise por se tratar de um ensaio clínico controlado por placebo e não incluindo nenhum dos comparadores de interesse.

Estudos incluídos na avaliação:

Revisão sistemática e meta-análise em rede ^{6,8}

Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) e meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas de tofacitinib vs. outras intervenções.

Métodos

Foi realizada uma RSL com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 3 – *Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 6).*

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<u>Population</u>	<ul style="list-style-type: none"> Patients with a confirmed diagnosis of AS who are inadequate responders to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 	<ul style="list-style-type: none"> Populations not of interest (e.g., pediatric population) Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)
<u>Interventions</u>	<ul style="list-style-type: none"> TNF-alpha inhibitors (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) Interleukin 17 blocker (secukinumab, ixekizumab) Biosimilars (adalimumab-atto, adalimumab-adbm, adalimumab-adaz, infliximab-dyyb, infliximab-abda, infliximab-qbtx, CT-P13, etanercept-szszs, etanercept-ykro) Drugs in active Phase 3 development (ustekinumab, ixekizumab, BCD-085, bimekizumab, upadacitinib, netakimab filgotinib*, netakimab,) 	<ul style="list-style-type: none"> Interventions not of interest
<u>Comparators</u>	<ul style="list-style-type: none"> Any None 	<ul style="list-style-type: none"> Not applicable
<u>Outcomes</u>	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy, and quality of life outcomes: <ul style="list-style-type: none"> ASAS20 ASAS40 ASAS5/6 BASDAI50 BASDAI Safety: <ul style="list-style-type: none"> Adverse-event related treatment discontinuation Serious adverse events Serious infections 	<ul style="list-style-type: none"> Studies without relevant outcomes of interest
<u>Study design</u>	<ul style="list-style-type: none"> RCTs SLRs (to identify relevant articles) 	<ul style="list-style-type: none"> Observational studies (prospective or retrospective) Non-systematic reviews Case reports/case series Modelling studies Non-randomized clinical trials Editorials/comments Duplicates from RCTs and SLRs
<u>Other</u>	<ul style="list-style-type: none"> English language 	<ul style="list-style-type: none"> Non-English

Key: AS, ankylosing spondylitis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial; SLR, systematic literature review

*Filgotinib was included since at the time the original search was conducted, filgotinib was still in Phase 3 development.

A revisão sistemática foi reportada de acordo com as *guidelines Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, em agosto de 2019, tendo sido atualizada em abril de 2021:

Xeljanz (Tofacitinib)

- *MEDLINE*
- *Embase*
- *The Cochrane Library*

Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta em sites de congressos.

Foram pesquisadas bases de ensaios clínicos a decorrer.

Foram pesquisados sites das agências de HTA.

Foi realizada pesquisa das referências das RSL encontradas.

A extração de dados foi realizada por três revisores de forma independente.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com *Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs v.2.0*.

Resultados

Foram identificadas 36 publicações de 27 ensaios clínicos aleatorizados que cumpriram os critérios de inclusão para a RSL.

O fluxograma da RSL é apresentado na figura 2.

Figure 2-1. PRISMA Diagram

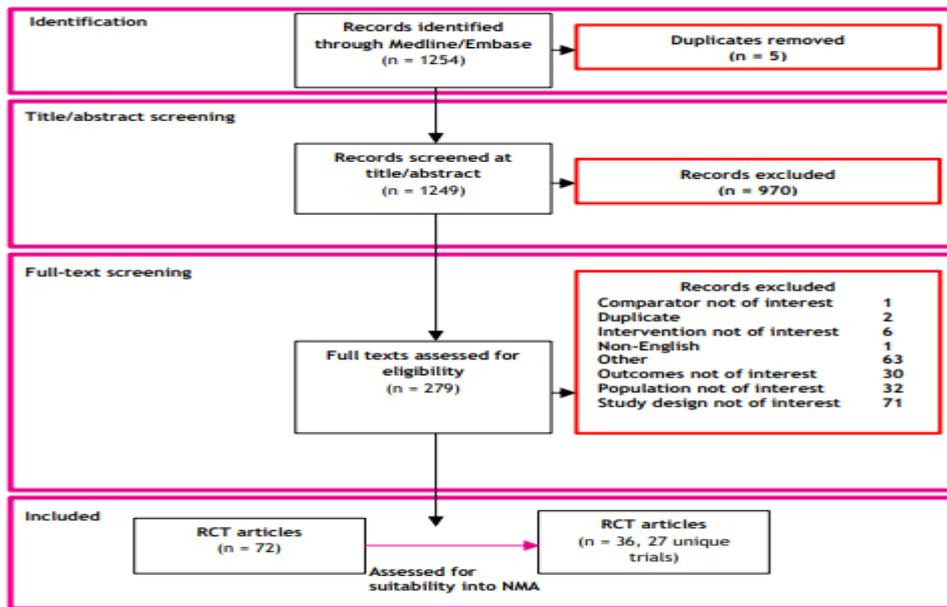


Figura 1 - Fluxograma da RS (fonte: referência 1).

Tabela 4 - Ensaios incluídos na RSL (fonte: referência 6).

Study	Comparator Arms ^a	Double-Blind Period
A3921119 ¹	<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5mg BID Tofacitinib 10mg BID (excluded)^d 	12 weeks
A3921120 ²	<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5mg BID 	16 weeks
ASCEND ^{3,b}	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (Sulfasalazine^c) Etanercept 50mg QW 	16 weeks
ASSERT ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab 5mg/kg (weeks 0, 2, 6, 12, 18) 	12 weeks
ATLAS ⁵	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab 40mg Q2W 	16 weeks
Bao 2014 ⁶	<ul style="list-style-type: none"> Golimumab 50mg Q4W 	16 weeks
Barkham 2010	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 25 mg BIW 	12 weeks
Braun 2002 ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6) 	12 weeks
Calin 2004 ⁸	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 25 mg BIW 	
COAST-V ⁹	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab 40mg Q2W Ixekizumab 80mg Q4W 	16 weeks

	<ul style="list-style-type: none"> Ixekizumab 40mg Q2W (excluded)^d 	
COAST-W ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> Ixekizumab 80 mg Q4W Ixekizumab 40 mg Q2W (excluded) 	16 weeks
Enbrel AS ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 25mg BIW 	12 weeks
Erdes 2020 ¹²	<ul style="list-style-type: none"> Netakimab 40 mg (weeks 0, 2 and Q2W thereafter) (excluded)^d Netakimab 80 mg (weeks 0, 2 and Q2W thereafter) (excluded)^d Netakimab 120 mg (weeks 0, 2 and Q2W thereafter) 	12 weeks
Etanercept Study 314 ¹³	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 50mg QW Etanercept 25mg BIW 	12 weeks
Giardina 2010 ^{14,e}	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab 5mg/kg (weeks 0, 2, 6 and Q6W thereafter) 	12 weeks
GO-RAISE ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> Golimumab 50mg Q4W Golimumab 100mg Q4W (excluded)^d 	16 weeks
Gorman 2002 ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 25mg BIW 	16 weeks
Hu 2012	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab 40mg Q2W 	12 weeks
Huang 2014 ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab 40mg Q2W 	12 weeks
M03-606 ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab 40mg Q2W 	12 weeks
MEASURE 2 ^{19,20}	<ul style="list-style-type: none"> Secukinumab 75mg (weeks 0, 1, 2, 3, 4 and Q4W thereafter) (excluded)^d Secukinumab 150mg (L) (weeks 0, 1, 2, 3, 4 and Q4W thereafter) 	16 weeks
MEASURE 4 ²¹	<ul style="list-style-type: none"> Secukinumab 150mg (NL) (weeks 0, 1, 2, 3, 4 and Q4W thereafter) Secukinumab 150mg (L) (weeks 0, 1, 2, 3, 4 and Q4Wthereafter) + loading dose 	16 weeks
MEASURE 5 ²²	<ul style="list-style-type: none"> Secukinumab 150mg (L) (weeks 0, 1, 2, 3, 4 and Q4Wthereafter) + loading dose 	16 weeks
RAPID-axSpA ²³	<ul style="list-style-type: none"> Certolizumab 200mg Q2W Certolizumab 400mg Q4W 	12 weeks
SELECT-AXIS1 ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15mg QD 	14 weeks
TORTUGA ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> Filgotinib 200mg QD 	12 weeks
BE-AGILE ²⁶	<ul style="list-style-type: none"> Bimekizumab 16 mg Q4W (excluded)^d Bimekizumab 64 mg Q4W (excluded)^d Bimekizumab 160 mg Q4W Bimekizumab 320 mg Q4W 	12 weeks

Key: BID, twice daily; QD, once daily; BIW, twice weekly; QW, once weekly; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

a. Unless otherwise noted, all studies were randomized, placebo-controlled studies

b. Study is not placebo controlled. All study arms are listed in the table

c. Sulfasalazine was used as placebo

d. Although study was included in NMA, specified arm was excluded from the NMA as it is not an EMA-approved dose or is not currently in Phase 3 development

Análise estatística

Foi realizada uma comparação indireta Bayesiana utilizando o *software* WinBUGS.

Foram avaliados tanto modelos fixos como aleatórios em relação aos *deviance information criterion* (DIC).

Quando exequível, foram realizadas análises de sensibilidade ajustadas ao risco basal.

Foram calculados *Odds ratios* (OR) para avaliar o efeito de tratamento.

A heterogeneidade global foi avaliada utilizando a estatística τ^2 , e a heterogeneidade entre estudos foi avaliada através da estatística Q de *Cochrane* e o I².

Xeljanz (Tofacitinib)

Foi avaliada a inconsistência entre prova direta e indireta quando possível.

Meta-análise em rede

Resultados

Rede de evidência

Apresentam-se os resultados relativos à população que não respondeu a terapêutica prévia com DMARD/TNF (subpopulação 1). A subpopulação 2 não se encontrava representada na meta-análise em rede.

Resposta ASAS20 em doentes bDMARD/TNFi-IR

A figura abaixo mostra a rede de estudos para resposta ASAS20 em doentes com resposta inadequada a bDMARD/iTNF.

Figure 3-5. Network Diagram for ASAS20 Response: bDMARD/TNFi-IR

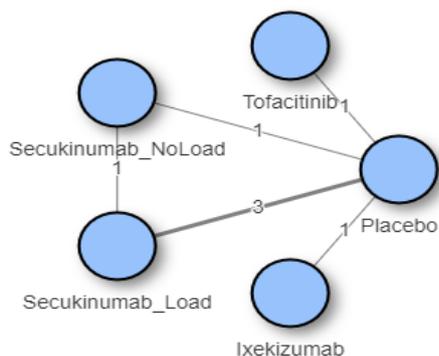


Figura 2 -Rede de evidência ASAS20 (fonte: referência 6).

Tabela 5 - Resultados de ASAS20 (fonte: referência 6).

Table 3-12: Fixed Effects Model for ASAS20: bDMARD/TNFi-IR

Fixed Effects Model		
	TX vs PBO OR (95% CrI) ^a	TOF vs TX OR (95% CrI) ^b
Ixekizumab	2.2 (1.3, 3.9)	1.6 (0.4, 6.6)
Secukinumab (NL)	2.4 (0.9, 6.1)	1.5 (0.3, 7.2)
Secukinumab (L)	2.5 (1.4, 4.5)	1.4 (0.4, 5.7)
Tofacitinib	3.4 (1.1, 12.9)	--

Key: FE, fixed effects; RE, random effects; DIC, deviance information criterion; TX, treatment; TOF, tofacitinib; OR, odds ratio; PBO, placebo
a. ORs greater than 1 favor the treatment; b. ORs greater than 1 favor tofacitinib

Green indicates where treatment is superior to the alternative treatment. Pink indicates where tofacitinib is inferior to the alternative treatment.

Table 3-13. League Table for ASAS20: bDMARD/TNFi-IR

	TOF				
SEC (L)	1.4 (0.4, 5.7)	SEC (L)	--	--	--
SEC (NL)	1.5 (0.3, 7.2)	1.1 (0.4, 2.7)	SEC (NL)	--	--
IXE	1.6 (0.4, 6.6)	1.1 (0.5, 2.6)	1.1 (0.4, 3.2)	IXE	--
PCB	3.4 (1.1, 12.9)	2.5 (1.4, 4.5)	2.4 (0.9, 6.1)	2.2 (1.3, 3.9)	PCB

Key: TOF, tofacitinib; SEC (L), secukinumab with loading dose; SEC (NL), secukinumab without loading dose; IXE, ixekizumab; PBO, placebo

Green indicates where comparisons are considered to be significant.

Table 3-14. SUCRA ranking for ASAS20: bDMARD/TNFi-IR

Rank	Treatment	SUCRA
1	Tofacitinib	77.4%
2	Secukinumab (L)	62.5%
3	Secukinumab (NL)	56.9%
4	Ixekizumab	51.9%
5	Placebo	1.4%

Key: SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; L, loading dose; NL, no loading dose

As comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secukinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Resposta ASAS40 em doentes bDMARD/TNFi-IR

A figura abaixo mostra a rede de estudos para resposta ASAS40 em doentes com resposta inadequada a bDMARD/iTNF.

Figure 3-10. Network Diagram for ASAS40 Response: bDMARD/TNFi-IR

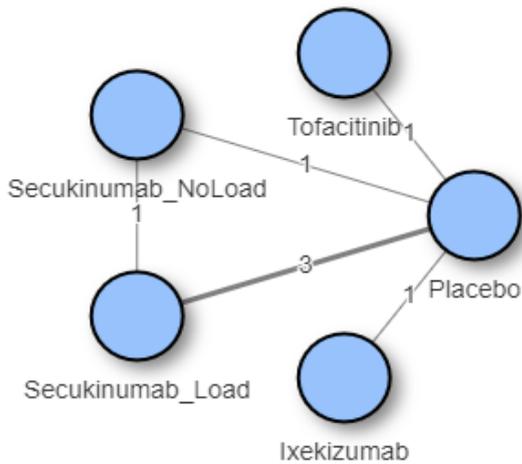


Figura 3 - Rede de evidência ASAS40 (fonte: referência 6).

Tabela 6 - Resultados de ASAS40 (fonte: referência 6).

Table 3-27: Fixed Effects Model for ASAS40: bDMARD/TNFi-IR

Fixed Effects Model		
	TX vs PBO OR (95% CrI) ^a	TOF vs TX OR (95% CrI) ^b
Ixekizumab	2.4 (1.2, 5.2)	2.4 (0.4, 21.0)
Secukinumab (NL)	2.2 (0.7, 6.4)	2.7 (0.4, 26.7)
Secukinumab (L)	4.6 (2.2, 9.8)	1.3 (0.2, 11.1)
Tofacitinib	5.8 (1.2, 45.7)	--

Key: CrI, credible interval; L, loading dose; NL, no loading dose; TX, treatment; TOF, tofacitinib; OR, odds ratio; PBO, placebo

a. ORs greater than 1 favor the treatment; b. ORs greater than 1 favor tofacitinib.

Green indicates where treatment is superior to the alternative treatment. Pink indicates where tofacitinib is inferior to the alternative treatment.

Table 3-28. League Table for ASAS40: bDMARD/TNFi-IR

	TOF				
SEC (L)	1.3 (0.2, 11.1)	SEC (L)	--	--	--
SEC (NL)	2.7 (0.4, 26.7)	2.1 (0.8, 5.8)	SEC (NL)	--	--
IXE	2.4 (0.4, 21.0)	1.9 (0.7, 5.3)	0.9 (0.2, 3.3)	IXE	--
PCB	5.8 (1.2, 45.7)	4.6 (2.2, 9.8)	2.2 (0.7, 6.4)	2.4 (1.2, 5.2)	PCB

Key: TOF, tofacitinib; SEC (L), secukinumab with loading dose; SEC (NL), secukinumab without loading dose; IXE, ixekizumab; PBO, placebo

Green indicates where comparisons are considered to be significant.

Table 3-29. SUCRA ranking for ASAS40: bDMARD/TNFi-IR (Fixed Effects Model without Baseline Risk Adjustment)

Rank	Treatment	SUCRA
1	Tofacitinib	81.3%
2	Secukinumab (L)	80.3%
3	Ixekizumab	46.2%
4	Secukinumab (NL)	39.8%
5	Placebo	2.4%

Key: SUCRA, surface under the cumulative ranking curve

As comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secukinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Resposta BASDAI 50 em doentes bDMARD/iTNF IR

Foram incluídos nesta rede apenas 2 estudos (A3921120 e COAST-W), nenhum com comparador de interesse.

BASDAI contínuo - doentes com resposta inadequada a bDMARD/iTNF

A figura abaixo mostra a rede de estudos para resposta BASDAI (contínua) em doentes com resposta inadequada a bDMARD/iTNF.

Figure 3-21: Network for BASDAI Change from Baseline: bDMARD/TNFi-IR

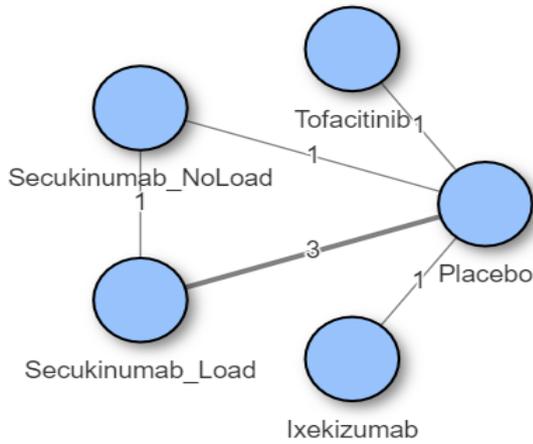


Figura 4 -Rede de evidência BASDAI (fonte: referência 6).

Tabela 7 - Resultados de BASDAI (fonte: referência 6).

Table 3-62: Fixed Effects and Random Effects Models for BASDAI (Continuous) without Baseline Risk Adjustment: bDMARD/TNFi-IR

	Fixed Effects		Random Effects	
	Tx vs PBO Diff (95% CrI) ^a	Tof vs Tx Diff (95% CrI) ^b	Tx vs PBO Diff (95% CrI) ^a	Tof vs Tx Diff (95% CrI) ^b
Ixekizumab	-1.3 (-1.9, -0.7)	0.6 (-0.4, 1.6)	-1.3 (-4.6, 1.9)	0.6 (-4.2, 5.2)
Secukinumab (NL)	-1.1 (-2.2, -0.1)	0.4 (-0.9, 1.7)	-1.1 (-4.2, 2.0)	0.4 (-4.1, 4.9)
Secukinumab (L)	-1.1 (-1.7, -0.4)	0.3 (-0.7, 1.4)	-1.0 (-3.0, 1.0)	0.3 (-3.6, 4.2)
Tofacitinib	-0.7 (-1.5, 0.1)	--	-0.7 (-4.1, 2.6)	--

Key: CrI, credible interval; FE, fixed effects; RE, random effects; DIC, deviance information criterion; Tx, treatment; Tof, tofacitinib; Diff, difference from baseline; PBO, placebo; NL, no loading dose; L, loading dose

a. Values less than 0 favor the treatment.

b. Values greater than 0 favor alternative treatment.

Green indicates where treatment is superior to the alternative treatment.

Table 3-63. League Table for BASDAI (Continuous) Fixed Effects Without Baseline Risk Adjustment: bDMARD/TNFi-IR

	TOF				
SEC (L)	0.3 (-0.7, 1.4)	SEC (L)	--	--	--
SEC (NL)	0.4 (-0.9, 1.7)	0.1 (-1.0, 1.1)	SEC (NL)	--	--
IXE	0.6 (-0.4, 1.6)	0.2 (-0.6, 1.1)	0.2 (-1.0, 1.4)	IXE	--
PCB	-0.7 (-1.5, 0.1)	-1.1 (-1.7, -0.4)	-1.1 (-2.2, -0.1)	-1.3 (-1.9, -0.7)	PCB

Key: TOF, tofacitinib; NETA, netakimab; BIM 320, bimekizumab 320 mg; BIM 160, bimekizumab 160 mg; UPA, upadacitinib; FIL, filgotinib; CER 400, certolizumab 400 mg; CER 200, certolizumab 200 mg; SEC (L), secukinumab with loading dose; SEC (NL), secukinumab without loading dose; IXE, ixekizumab; INF, infliximab; GOL, golimumab; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; PBO, placebo
Green indicates where comparisons are considered to be significant.

Table 3-64. SUCRA Rankings for BASDAI (Fixed Effects): bDMARD/TNFi-IR

Rank	Treatment	SUCRA
1	Ixekizumab	80.3%
2	Secukinumab (NL)	65.3%
3	Secukinumab (L)	62.4%
4	Tofacitinib	40.4%
5	Placebo	1.6%

Key: SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; NL, no loading dose; L, loading dose

As comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secukinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Resposta BASFI em doentes bDMARD/TNFi-IR

Apenas 2 estudos (A3921120 e COAST-W) foram incluídos nesta rede, nenhum com comparador de interesse.

Resposta ASDAS em doentes bDMARD/TNFi-IR

Apenas 2 estudos (A3921120 e COAST-W) foram incluídos nesta rede, nenhum com comparador de interesse.

Qualidade de vida avaliada pelo ASQoL em doentes bDMARD/TNFi-IR

A figura abaixo mostra a rede de estudos para ASQoL em doentes com resposta inadequada a bDMARD/iTNF.

Figure 3-34: Network Diagram for ASQoL: bDMARD/TNFi-IR

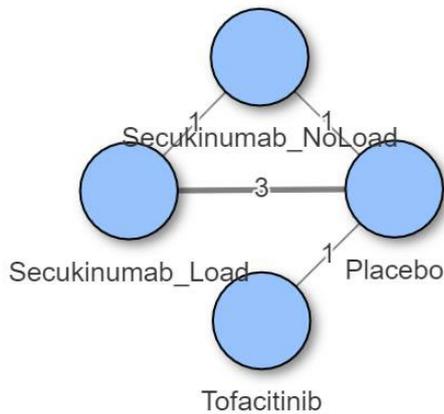


Figura 5 - Rede de evidência ASQoL (fonte: referência 6).

Tabela 8 - Resultados de ASQoL (fonte: referência 6).

Table 3-105: Fixed Model for ASDAS Without Baseline Risk Adjustment: bDMARD/TNFi-IR

	Fixed Effects	
	Tx vs PBO Diff (95% CrI) ^a	Tof vs Tx Diff (95% CrI) ^b
Secukinumab (NL)	-1.7 (-3.7, 0.3)	-0.9 (-2.6, 0.8)
Secukinumab (L)	-1.7 (-2.9, -0.5)	0.8 (-1.8, 3.4)
Tofacitinib	-0.9 (-2.6, 0.8)	--

Key: FE, fixed effects; RE, random effects; DIC, deviance information criterion; Tx, treatment; Tof, tofacitinib Diff, difference from baseline; PBO, placebo; NL, no loading dose; L, loading dose

a. Values less than 0 favor the treatment.

b. Values greater than 0 favor alternative treatment.

As comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib relativamente a secucinumab.

Qualidade de vida avaliada pelo SF36 PCS em doentes bDMARD/TNFi-IR

A Figura abaixo mostra a rede para componente física do SF36 em doentes bDMARD/iTNF IR.

Figure 3-37. Network Diagram for SF-36 PCS Change from Baseline: bDMARD/TNFi-IR

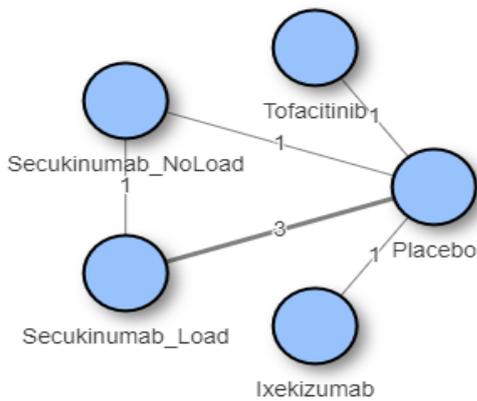


Figura 6 - Rede de evidência QoL – SF-36 (fonte: referência 6).

Tabela 9 - Resultados de QoL – SF-36 (fonte: referência 6).

Table 3-114: Fixed Model for Change from Baseline Without Baseline Risk Adjustment for SF-36 PCS: bDMARD/TNFi-IR

	Fixed Effects	
	Tx vs PBO Diff (95% CrI) ^a	Tof vs Tx Diff (95% CrI) ^b
Ixekizumab	5.2 (3.0, 7.4)	-3.4 (-7.0, 0.2)
Secukinumab (NL)	3.6 (0.4, 6.7)	-1.8 (-6.1, 2.5)
Secukinumab (L)	3.3 (1.5, 5.1)	-1.5 (-4.9, 1.9)
Tofacitinib	1.8 (-1.1, 4.7)	--

Key: CrI, credible interval; Tx, treatment; Tof, tofacitinib Diff, difference from baseline; PBO, placebo; NL, no loading dose; L, loading dose
 a. Values less than 0 favor the treatment.
 b. Values greater than 0 favor alternative treatment.
 Green indicates where treatment is superior to the alternative treatment.

À exceção do tofacitinib, os restantes comparadores mostraram melhoria relativamente ao placebo.

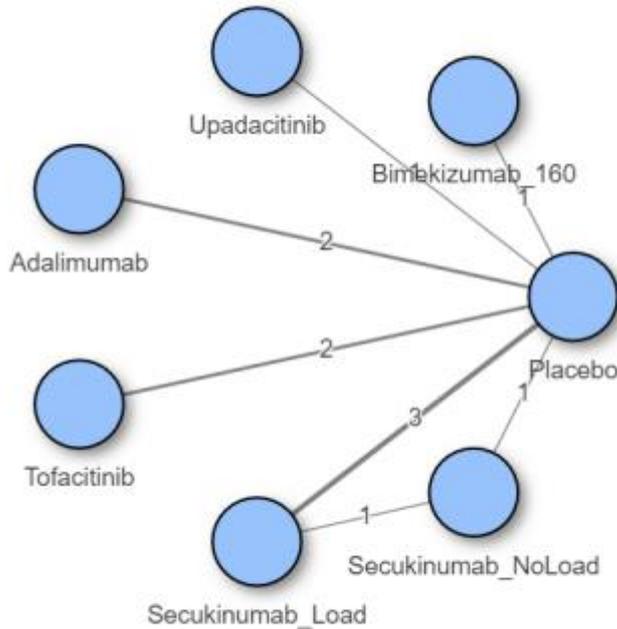
Resultados de segurança comparada:

Devido à escassez de dados de segurança estratificados por tratamento prévio com bDMARD, as análises em rede para as medidas de segurança foram realizadas para toda a amostra do estudo, independentemente da exposição prévia a esta classe terapêutica.

Eventos adversos graves

A figura abaixo mostra a rede para eventos adversos graves.

Figure 3-40. Network Diagram for Serious Adverse Events



Key: NoLoad, no loading dose; Load, loading dose

Figura 7 - Rede de evidência EA graves (fonte: referência 6).

Tabela 10 - Resultados de EA graves (fonte: referência 6).

Table 3-123: Fixed Effects Model for Serious AEs

	Tx vs PBO OR (95% CrI) ^a	Tof vs Tx OR (95% CrI) ^b
Adalimumab	4.1 (0.5, 125.3)	0.4 (0.0, 8.0)
Secukinumab (NL)	0.6 (0.1, 3.0)	2.8 (0.2, 53.0)
Secukinumab (L)	1.0 (0.5, 2.2)	1.6 (0.2, 16.1)
Upadacitinib	1.0 (0.0, 39.2)	1.6 (0.0, 109.6)
Bimekizumab 160 mg	0.4 (0.0, 5.1)	4.4 (0.2, 240.6)
Tofacitinib	1.6 (0.2, 14.2)	--

Key: CrI, credible interval; Tx, treatment; Tof, tofacitinib; OR, odds ratio; PBO, placebo; NL, no loading dose; L, loading dose

a. ORs greater than 1 favor the treatment.

b. ORs greater than 1 favor tofacitinib.

Table 3-124. League Table for Serious AEs: Fixed Effects Without Baseline Risk Adjustment

	TOF						
BIM 160	4.4 (0.2, 240.6)	BIM 160	--	--	--	--	--
UPA	1.6 (0.0, 109.6)	0.4 (0.0, 32.8)	UPA	--	--	--	--
SEC (L)	1.6 (0.2, 16.1)	0.4 (0.0, 5.7)	1.0 (0.0, 42.9)	SEC (L)	--	--	--
SEC (NL)	2.8 (0.2, 53.0)	0.7 (0.0, 17.4)	1.8 (0.0, 109.5)	1.7 (0.3, 13.6)	SEC (NL)	--	--
ADA	0.4 (0.0, 8.0)	0.1 (0.0, 2.7)	0.2 (0.0, 16.1)	0.2 (0.0, 2.3)	0.1 (0.0, 2.1)	ADA	--
PCB	1.6 (0.2, 14.2)	0.4 (0.0, 5.1)	1.0 (0.0, 39.2)	1.0 (0.5, 2.2)	0.6 (0.1, 3.0)	4.1 (0.5, 125.3)	PCB

Key: TOF, tofacitinib; BIM 160, bimekizumab 160 mg; UPA, upadacitinib; CER SEC (L), secukinumab with loading dose; SEC (NL), secukinumab without loading dose; ADA, adalimumab; PCB, placebo

Table 3-125. SUCRA Rankings for Serious AEs

Fixed Effects with Baseline Risk Adjustment		
Rank	Treatment	SUCRA
1	Bimekizumab_160	75.4%
2	Secukinumab (NL)	69.5%
3	Placebo	51.5%
4	Secukinumab (L)	51.4%
5	Upadacitinib	50.9%
6	Tofacitinib	36.2%
7	Adalimumab	15.1%

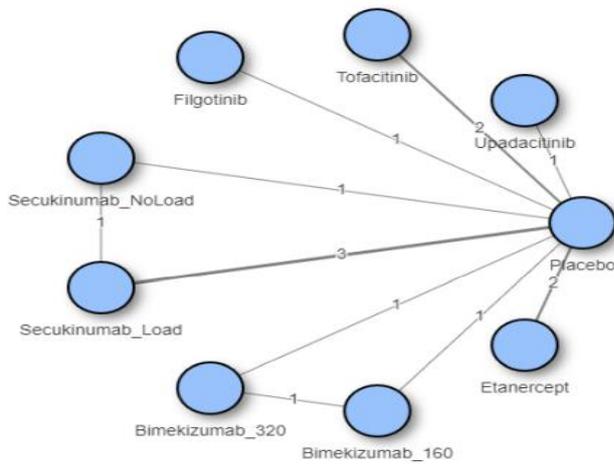
Key: SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; NL, no loading dose; L, loading dose

Foi selecionado um modelo de efeitos fixos sem ajustamento para o risco na *baseline*, nomeadamente pela ausência de eventos adversos graves em alguns braços dos estudos da rede. Foi observada uma heterogeneidade baixa a moderada para as comparações entre tofacitinib vs. placebo. Nas comparações *pairwise*, não se verificaram diferenças significativas entre as intervenções, incluindo placebo, na possibilidade de ocorrência de eventos adversos graves. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Descontinuação por eventos adversos

A rede de evidência considerada para análise da descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em doentes bDMARD-naïve e doentes com resposta inadequada a bDMARD/TNFi, apresenta-se na figura abaixo.

Figure 3-38. Network Diagram for AE-Related Discontinuation



Key: NoLoad, no loading dose; Load, loading dose

Figura 8 - Rede de evidência descontinuação por EA (fonte: referência 6).

Foi selecionado o modelo de efeitos fixos por mostrar o melhor ajustamento aos dados. Em várias comparações vs. placebo observou-se uma heterogeneidade moderada a elevada.

Tabela 11 - Resultados de descontinuação por EA (fonte: referência 6).

Table 3-118: Fixed Effects Models Without and With Baseline Risk Adjustment for AE-Related Discontinuation

	FE without Baseline Risk Adjustment		FE with Baseline Risk Adjustment	
	Tx vs PBO OR (95% CrI) ^a	Tof vs Tx OR (95% CrI) ^b	Tx vs PBO OR (95% CrI) ^a	Tof vs Tx OR (95% CrI) ^b
Etanercept	0.9 (0.4, 1.8)	1.1 (0.2, 6.0)	0.8 (0.1, 2.0)	1.2 (0.2, 15.4)
Secukinumab (NL)	2.3 (0.2, 24.8)	0.4 (0.0, 7.0)	1.8 (0.2, 20.9)	0.6 (0.0, 8.4)
Secukinumab (L)	1.2 (0.4, 3.9)	0.8 (0.1, 5.4)	1.2 (0.4, 3.8)	0.9 (0.1, 5.6)
Filgotinib	1.0 (0.0, 39.3)	1.0 (0.0, 52.1)	0.9 (0.0, 40.5)	1.2 (0.0, 59.2)
Upadacitinib	0.6 (0.1, 4.3)	1.6 (0.1, 21.7)	0.7 (0.1, 3.9)	1.5 (0.2, 23.7)
Bimekizumab_160	0.9 (0.0, 37.7)	1.1 (0.0, 54.4)	0.8 (0.0, 38.2)	1.3 (0.0, 60.6)
Bimekizumab_320	2.4 (0.2, 79.2)	0.4 (0.0, 8.3)	2.0 (0.2, 81.8)	0.5 (0.0, 8.5)
Tofacitinib	1.0 (0.2, 4.5)	--	1.0 (0.2, 4.4)	--

Key: Tx, treatment; Tof, tofacitinib; OR, odds ratio; PBO, placebo; NL, no loading dose; L, loading dose

a. ORs greater than 1 favor the treatment.

b. ORs greater than 1 favor tofacitinib

c. Green indicates where treatment is superior to the alternative treatment. Pink indicates where tofacitinib is inferior to the alternative treatment

Table 3-119. League Table for AE-Related Discontinuation: Fixed Effects with Baseline Risk Adjustment

	TOF									
BIM 320	0.5 (0.0, 8.5)	BIM 320	--	--	--	--	--	--	--	--
RIM 160	1.3 (0.0, 60.6)	2.5 (0.7, 83.6)	RIM 160	--	--	--	--	--	--	--
UPA	1.5 (0.2, 23.7)	3.1 (0.1, 254.0)	1.2 (0.0, 113.6)	UPA	--	--	--	--	--	--
FIL	1.2 (0.0, 59.2)	2.5 (0.0, 357.4)	0.9 (0.0, 161.4)	0.8 (0.0, 43.7)	FIL	--	--	--	--	--
SEC (L)	0.9 (0.1, 5.6)	1.7 (0.1, 86.8)	0.7 (0.0, 39.2)	0.6 (0.0, 4.7)	0.7 (0.0, 40.4)	SEC (L)	--	--	--	--
SEC (NL)	0.6 (0.0, 8.4)	1.2 (0.0, 66.0)	0.5 (0.0, 30.6)	0.4 (0.0, 6.9)	0.5 (0.0, 32.2)	0.7 (0.1, 6.4)	SEC (NL)	--	--	--
ETA	1.2 (0.2, 15.4)	2.4 (0.2, 280.7)	1.0 (0.0, 124.9)	0.8 (0.1, 10.4)	1.0 (0.0, 129.6)	1.5 (0.3, 13.2)	2.2 (0.2, 68.3)	ETA	--	--
PCB	1.0 (0.2, 4.4)	2.0 (0.2, 81.8)	0.8 (0.0, 38.2)	0.7 (0.1, 3.9)	0.9 (0.0, 40.5)	1.2 (0.4, 3.8)	1.8 (0.2, 20.9)	0.8 (0.1, 2.0)	PCB	--

Key: TOF, tofacitinib; NETA, netakimab; BIM 320, bimekizumab 320 mg; BIM 160, bimekizumab 160 mg; UPA, upadacitinib; FIL, filgotinib; CER 400, certolizumab 400 mg; CER 200, certolizumab 200 mg; GOL, golimumab; SEC (L), secukinumab with loading dose; SEC (NL), secukinumab without loading dose; IXE, ixekizumab; INF, infliximab; GOL, golimumab; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; PCB, placebo

Table 3-120. SUCRA Rankings for AE-Related Discontinuation

Fixed Effects with Baseline Risk Adjustment		
Rank	Treatment	SUCRA
1	Bimekizumab_320	70.1%
2	Secukinumab (NL)	65.4%
3	Secukinumab (L)	56.2%
4	Tofacitinib	49.4%
5	Placebo	47.5%
6	Filgotinib	44.6%
7	Bimekizumab_160	42.3%
8	Etanercept	39.5%
9	Upadacitinib	35.0%

Key: SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; NL, no loading dose; L, loading dose

Nas comparações *pairwise*, não se verificaram diferenças significativas entre as intervenções, incluindo placebo, na possibilidade de descontinuação do tratamento por eventos adversos. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Em resumo, relativamente à possibilidade de ocorrência de eventos adversos graves e de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos, não se verificam diferenças significativas entre tofacitinib vs. secukinumab.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 (Doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em 1ª linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF) / comparadores: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab)

Melhoria da qualidade de vida (avaliada por um instrumento específico ou por um instrumento genérico)

Relativamente à qualidade de vida, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib relativamente a secucinumab.

Redução da atividade inflamatória avaliada por um índice composto (resposta ASAS, variação ASDAS ou BASDAI)

Relativamente à resposta ASAS20, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Em relação à resposta ASAS40, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Quanto à resposta BASDAI contínua, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Proporção de doentes com doença inativa (ASDAS inactive disease)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Melhoria da capacidade funcional (BASFI)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Xeljanz (Tofacitinib)

Eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Eventos adversos graves

Nas comparações *pairwise*, não se verificaram diferenças significativas entre as intervenções, incluindo placebo, na possibilidade de ocorrência de eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Nas comparações *pairwise*, não se verificaram diferenças significativas entre as intervenções, incluindo placebo, na possibilidade de descontinuação do tratamento por eventos adversos. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

Eventos adversos de especial interesse

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Mortalidade

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Subpopulação 2 (Doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que apresentem intolerância ou contraindicação ao tratamento com um DMARD anti-TNF) / comparadores: Secucinumab)

Não foi submetida evidência nesta subpopulação.

7. Qualidade da evidência submetida

A classificação do risco de viés dos ensaios incluídos foi realizada pelo titular de AIM na RSL submetida.

Tabela 12 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indireta.

Table 2-5: Risk-of-Bias Assessment Summary

	Random sequence generation	Allocation concealment	Deviations from intended interventions (Blinding)	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of reported result	Overall bias
ASCEND							
ASSERT							
ATLAS							
Bao 2014							
Barkham 2010							
BE-AGILE							
Braun 2002							
Calin 2004							
COAST-V							
COAST-W							
Enbrel AS Study							
Erdes 2020							
Etanercept Study 314							
Giardina 2009							
GO-RAISE							
Gorman 2002							
Hu 2012							
Huang 2014							
M03-606							
MEASURE 2							
MEASURE 4							
MEASURE 5							
RAPID-axSpA							
SELECT-AXIS1							
TORTUGA							
van der Hetjde 2017							
A3921120							

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do tofacitinib na indicação “tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha, e/ou que não são elegíveis ao tratamento com anti-TNFs.”

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do tofacitinib na indicação “tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha, e/ou que não são elegíveis ao tratamento com anti-TNFs.”

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

Relativamente à subpopulação 1 (doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em 1ª linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF) / comparadores: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab), foi submetida uma comparação indireta que contém uma comparação apenas com 1 dos comparadores de interesse identificados na matriz de avaliação inicial (secucinumab), não se tendo verificado superioridade do tofacitinib em relação ao secucinumab. Não foi possível determinar superioridade face aos restantes comparadores selecionados na matriz inicial de avaliação (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab).

No entanto, observou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual nesta subpopulação, face aos comparadores identificados na matriz de avaliação inicial, nomeadamente, Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab.

Em relação à subpopulação 2 (doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que apresentem intolerância ou contra-indicação ao tratamento com um DMARD anti-TNF) / comparadores: Secucinumab), não foi submetida evidência, pelo que não se recomenda o financiamento nesta subpopulação.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede, relativamente à resposta ASAS20 e ASAS40, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. As análises SUCRA contêm elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizadas.
- Quanto à resposta BASDAI contínua, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.
- Relativamente à qualidade de vida, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib relativamente a secucinumab.
- Relativamente aos eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos, nas comparações *pairwise*, não se verificaram diferenças significativas entre as intervenções, incluindo placebo, na possibilidade de descontinuação do tratamento por eventos adversos. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do tofacitinib na indicação “tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em primeira linha, e/ou que não são elegíveis ao tratamento com anti-TNFs.”

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

Relativamente à subpopulação 1 (doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em 1ª linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF) / comparadores: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab), foi submetida

uma comparação indireta que contém uma comparação apenas com um dos comparadores de interesse identificados na matriz de avaliação inicial (secucinumab), não se tendo verificado superioridade do tofacitinib em relação ao secucinumab. Não foi possível determinar superioridade face aos restantes comparadores selecionados na matriz inicial de avaliação (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab).

No entanto, reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual nesta subpopulação, face aos comparadores identificados na matriz de avaliação inicial, nomeadamente, Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab.

Em relação à subpopulação 2 (doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que apresentem intolerância ou contra-indicação ao tratamento com um DMARD anti-TNF) / comparadores: Secucinumab), não foi submetida evidência, pelo que não se recomenda o financiamento nesta subpopulação.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede, relativamente à resposta ASAS20 e ASAS40, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. As análises SUCRA contêm elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizadas.
- Quanto à resposta BASDAI contínua, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib comparativamente a secucinumab. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.
- Relativamente à qualidade de vida, as comparações emparelhadas não sugerem superioridade do tofacitinib relativamente a secucinumab.
- Relativamente aos eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos, nas comparações *pairwise*, não se verificaram diferenças significativas entre as intervenções, incluindo placebo, na possibilidade de descontinuação do tratamento por eventos adversos. A análise SUCRA contém elevada incerteza em torno da hierarquia, não sendo valorizada.

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.

11. Conclusões

Relativamente à subpopulação 1 (doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que tiveram uma resposta inadequada em 1ª linha de tratamento com DMARD biológico anti-TNF) / comparadores: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab), foi submetida uma comparação indireta que contém uma comparação apenas com um dos comparadores de interesse identificados na matriz de avaliação inicial (secucinumab), não se tendo verificado superioridade do tofacitinib em relação ao secucinumab. Não foi possível determinar superioridade face aos restantes comparadores selecionados na matriz inicial de avaliação (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab).

No entanto, reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual nesta subpopulação, face aos comparadores identificados na matriz de avaliação inicial, nomeadamente, Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab.

Em relação à subpopulação 2 (doentes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa que apresentem intolerância ou contraindicação ao tratamento com um DMARD anti-TNF) / comparadores: Secucinumab), não foi submetida evidência, pelo que não se recomenda o financiamento nesta subpopulação.

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.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, da Costa LP, Mourão AF, Silva I, Lares P, Sepriano A, Araújo F, Gonçalves S, Coelho PS, Tavares V, Cerol J, Mendes JM, Carmona L, Canhão H; EpiReumaPt study group. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function, and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016 Jan 19;2(1):e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166. PMID: 26848402; PMCID: PMC4731842.
- 12.2. Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr;49(4):812-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep457. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20100797.
- 12.3. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, Kristensen LE, Jacobsson LT. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1466-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26338036.
- 12.4. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087505.
- 12.5. Supplemental Clinical Study Report Protocol A3921120 – Week 48 Analysis, A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (AS), Pfizer Inc., 19 February 2021.
- 12.6. Network Meta-Analysis in Ankylosing Spondylitis: Final (November 10, 2021), Oluwaseyi Dina, Pfizer.
- 12.7. Protocol A3921120 (Tofacitinib (CP-690,550)) Statistical Analysis Plan, Version: 4 Date: 17 Dec 2019.

Xeljanz (Tofacitinib)

12.8. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Xeljanz® (tofacitinib) no tratamento de doentes adultos com espondilite anquilosante ativa, Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda. 18/02/2022.