

DOCUMENTO PRINCIPAL

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

CITRATO DE TOFACITINIBE NO TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA ATIVA MODERADA A GRAVE EM PACIENTES ADULTOS COM RESPOSTA INADEQUADA, PERDA DE RESPOSTA OU INTOLERANTES AO TRATAMENTO PRÉVIO COM MEDICAMENTOS SINTÉTICOS CONVENCIONAIS

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais, submetido pela Wyeth, empresa do grupo Pfizer, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITIS) para apreciação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – Novembro de 2020.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIações	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	13
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
1.1 Contexto.....	15
1.1 Visão geral da doença	16
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Manifestações clínicas.....	17
1.4 Diagnóstico.....	19
1.5 Tratamento.....	20
1.6 Impactos social e econômico	23
1.7 Necessidades médicas não atendidas	25
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	28
2.1 Indicação	28
2.2 Posologia e modo de administração	29
2.3 Mecanismo de ação.....	29
3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	30
4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	31
4.1 Questão do Estudo	31
4.2 Estratégia de busca	32
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	34
4.4 Critérios de qualidade	34
4.5 Resultados da busca realizada.....	35
4.6 Considerações sobre as evidências	70
4.7 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência.....	70
4.8 Outras evidências científicas	73
5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS).....	104
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS	105
6.1 Objetivo.....	105
6.2 População-alvo	105
6.3 Horizonte de tempo	105

6.4	Perspectiva	105
6.5	Intervenção e comparadores	105
6.6	Desconto.....	106
6.7	Desfechos de efetividade	106
6.8	Desfechos econômicos	106
6.9	Modelo econômico.....	106
6.10	Dados clínicos.....	108
6.11	Utilização de insumos e custos.....	114
6.12	Análise de sensibilidade	120
6.13	Resultados	122
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	127
7.1	População elegível.....	127
7.2	Participação de mercado.....	128
7.3	Análise de sensibilidade	129
7.4	Custos.....	130
7.5	Resultado do impacto orçamentário.....	130
7.6	Resultado da análise de sensibilidade.....	131
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	134
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	144
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	145
	ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE	156
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	158
	ANEXO 5. MICROCUSTEIO.....	160

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença crônica cuja principal característica é a inflamação recorrente da mucosa do cólon, se iniciando no reto, podendo se estender pelos demais segmentos do órgão. A diarreia sanguinolenta é o sintoma clínico característico, mas dependendo da extensão e gravidade da doença, outros sintomas estão presentes, como tenesmo, urgência retal, dor abdominal, febre, perda de peso e sangramento retal. A doença pode ser classificada de acordo com sua gravidade, em leve, moderada ou grave, o que auxilia no tratamento. Atualmente, o SUS preconiza para os pacientes elegíveis, o uso de medicamentos sintéticos convencionais (corticoides e aminossalicilatos) e medicamentos biológicos (infiximabe e vedolizumabe), sendo os biológicos, usados somente em caso de refratariedade ao tratamento convencional. Considerando que a solicitação anterior (realizada em agosto de 2019 pela empresa) foi negada pela CONITEC e Ministério da Saúde pelos motivos apresentados no relatório final nº 538/2020, a empresa reapresenta a demanda de incorporação do citrato de tofacitinibe para tratamento da RCU, considerando novas e complementares evidências clínicas e econômicas.

Tecnologia: Citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) em comprimidos revestidos de 5mg.

Indicação proposta: Tratamento de indução e manutenção de pacientes adultos com RCU ativa moderada ou grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6-MP).

Caracterização da tecnologia: O citrato de tofacitinibe é um medicamento sintético, inibidor seletivo alvo-específico da Janus-kinase (JAK), mais especificamente da JAK1 e JAK3, de administração oral, que representa uma nova classe terapêutica e que, conseqüentemente, possui um mecanismo de ação diferente das terapias vigentes para o tratamento da RCU.

Pergunta: O citrato de tofacitinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA e 6-MP, na perspectiva do SUS?

Evidências científicas: Para responder à pergunta de pesquisa, foram incluídas seis evidências principais, sendo elas: 1 estudo que agregou os dados de 3 ensaios clínicos (Sandborn et al., 2017), com baixo risco de viés; 3 revisões sistemáticas com comparações indiretas (Paschos et al., 2018; Trigo-Vicente, 2018 e Singh et al., 2020) e 2 estudos de análise pós-hoc, de qualidade de vida (Panés et al., 2018) e segurança (Sandborn, 2019); todos avaliados com escore de qualidade moderada, em ferramenta específica. Em indivíduos com RCU moderada a grave, na

fase de indução em oito semanas, citrato de tofacitinibe proporcionou remissão clínica em 18,5% dos pacientes *versus* 8,2% dos pacientes do grupo placebo, com uma diferença percentual de 10,3 pontos (IC 95%: 4,3 a 16,3), sendo estatisticamente significativa. Na fase de manutenção em 52 semanas, o uso de citrato de tofacitinibe também foi associado a uma maior remissão clínica em relação ao grupo placebo, tanto para indivíduos que receberam doses de 5 mg 2x/dia, quanto para os que receberam doses de 10 mg 2x/dia (diferença de 23,2% (IC 95% 15,3 a 31,2%) e 29,5% (IC 95% 21,4 a 37,6%), respectivamente). Para o desfecho de cicatrização da mucosa, a utilização de citrato de tofacitinibe em doses de 5 e 10 mg, ambas 2x/dia por 8 semanas, foi associada a uma maior porcentagem de cicatrização em relação a placebo (15,7% ($p < 0,001$) e 16,8% ($p < 0,001$), respectivamente). Essa diferença se manteve estatisticamente significativa em 52 semanas [(diferença de 24,2 ($p < 0,001$) e 32,6 ($p < 0,001$), respectivamente)]. A cessação do uso de corticoide foi atingida em 35,4% do grupo citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia, em 47,3% do grupo citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia e em 5,1% dos pacientes no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa. O uso do medicamento foi relacionado a uma melhora da qualidade de vida, quando medida por instrumentos específicos. As evidências indiretas sugerem que, tanto na fase de indução quanto na manutenção, os três medicamentos são superiores ao placebo. Para pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, citrato de tofacitinibe parece apresentar eficácia similar ao infliximabe e vedolizumabe nos desfechos indução da remissão da doença e indução da melhora endoscópica. Nos desfechos de manutenção, citrato de tofacitinibe parece ter eficácia similar ao vedolizumabe. Em relação ao perfil de segurança, na comparação indireta, observou-se que o risco de infecção e eventos adversos graves com o citrato de tofacitinibe foi similar ao infliximabe e vedolizumabe.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com RCU moderada a grave e que não responderam ao tratamento prévio com medicamentos convencionais, por um horizonte de tempo *lifetime*, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde e utilizando-se o QALY como desfecho de efetividade. Os resultados mostraram que citrato de tofacitinibe apresenta melhor efetividade e menor custo total quando comparado com vedolizumabe, ou seja, cenário de dominância. Na comparação com infliximabe, o citrato de tofacitinibe apresenta menor efetividade e menor custo total. Em todas as análises de sensibilidade desenvolvidas, as comparações entre citrato de tofacitinibe e os dois biológicos se mostraram robustas do ponto de vista do menor custo com maior sensibilidade para os parâmetros de efetividade. Quando colocado no plano de aceitabilidade, a comparação entre

citrato de tofacitinibe e vedolizumabe e citrato de tofacitinibe e infliximabe mostrou uma aceitabilidade de 100%, tanto no limiar de 1x/PIB per capita quanto 3x/PIB per capita.

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS, no horizonte de cinco anos, definindo-se como população-alvo, pacientes com RCU tratados com azatioprina. No cenário base, a incorporação do citrato de tofacitinibe representará uma economia para o Ministério da Saúde, em cinco anos, na ordem de R\$ 37,8 milhões. Após avaliar alguns cenários em análises de sensibilidade, essa economia pode chegar a R\$ 59,3 milhões, dependendo da participação do medicamento no SUS em relação aos dois biológicos. De toda a forma, como o custo de tratamento do citrato de tofacitinibe é muito menor do que os biológicos e não tem o custo de aplicação por ser oral, todos os cenários mostram economia de recursos para o Ministério da Saúde.

Experiência internacional: O citrato de tofacitinibe foi avaliado e recomendado para tratamento da RCU moderada a grave pelas agências de ATS do Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH), Escócia (SMC) e Austrália (PBS). Todas essas recomendações foram favoráveis para o tratamento em primeira linha (após falha ao tratamento convencional e sem exposição prévia a biológicos da classe dos anti-TNF) e em segunda linha (após falha ao tratamento com anti-TNF).

Considerações finais: Pode-se concluir que o citrato de tofacitinibe tem seu papel relevante no tratamento da RCU e, caso seja incorporado no SUS, poderá proporcionar ganhos, tanto para os pacientes (medicamento eficaz e seguro quando comparado indiretamente com os biológicos) quanto para o sistema de saúde como um todo (medicamento se mostrou custo-efetivo, proporciona economia significativa para o Ministério da Saúde e tem maior facilidade logística em relação aos biológicos).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

6-MP	6-mercaptopurina
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
AZA	Azatioprina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CPNM	Câncer de pele não melanoma
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
EQ-5D	<i>Euroqol 5 dimension</i>
ERR	Escore de risco de Reynolds
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEDIIB	Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IC	Intervalo de confiança
IV	Intravenosa
JAK	Janus quinase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEI	Manifestações extraintestinais
ND	Não disponível
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pacientes-ano
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCU	Retocolite ulcerativa
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RS	Revisão sistemática
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-36 MSC	Componente mental do <i>Short Form-36 Health Survey</i>
SF-36 PSC	Componente físico do <i>Short Form-36 Health Survey</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Taxa de incidência
TNF	Fator de necrose tumoral
TVP	Trombose venosa profunda
TYK	Tirosina quinase
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação de Truelove e Witts de gravidade da retocolite ulcerativa. (24).....	17
Tabela 2.	Classificação de Montreal da extensão e gravidade da RCU. Silverberg, 2005 e Ford, 2013. (25,26).....	18
Tabela 3.	Escore de Mayo para avaliação da RCU. (27)	19
Tabela 4.	Medicamentos indicados no PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da RCU (5).....	20
Tabela 5.	Média e desvio padrão dos escores corrigidos de acordo com os domínios do IBDQ em pacientes com retocolite ulcerativa. Adaptado de Vivan <i>et al.</i> , 2017. (45)	24
Tabela 6.	Características do citrato de tofacitinibe, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (56).....	28
Tabela 7.	Resumo das principais características do infliximabe e vedolizumabe ofertados pelo SUS para tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave. (50,53) ...	30
Tabela 8.	Questão estruturada no formato PICO.....	31
Tabela 9.	Termos utilizados nas estratégias de busca.	33
Tabela 10.	Estratégias de busca.	33
Tabela 11.	Estudos incluídos para análise.....	36
Tabela 12.	Desfechos de indução na meta-análise pareada com placebo em pacientes <i>naïves</i> de anti-TNFs, segundo Singh <i>et al.</i> , 2020. (57)	38
Tabela 13.	Resultados da meta-análise em rede para desfechos de indução em pacientes <i>naïves</i> de anti-TNFs, segundo Singh <i>et al.</i> , 2020. (57).....	39
Tabela 14.	Resultados da meta-análise pareada, <i>versus</i> placebo, para os desfechos de manutenção, na população total, segundo Singh <i>et al.</i> , 2020. (57).....	39
Tabela 15.	Resultados da meta-análise em rede para os desfechos de manutenção, de acordo com Singh <i>et al.</i> , 2020. (57)	40
Tabela 16.	Desfechos de segurança na manutenção na meta-análise pareada com placebo, segundo Singh <i>et al.</i> , 2020. (57)	40
Tabela 17.	Meta-análise em rede para desfechos de segurança na manutenção, segundo Singh <i>et al.</i> , 2020. (57).....	40
Tabela 18.	Resultados da meta-análise pareada para o período de indução, de acordo com Paschos <i>et al.</i> , 2018. (58).....	43
Tabela 19.	Resultados da meta-análise em rede para o período de indução, de acordo com Paschos <i>et al.</i> , 2018. (58).....	43
Tabela 20.	Resultados da metanálise pareada para período de manutenção, segundo Paschos <i>et al.</i> , 2018. (58).....	45
Tabela 21.	Resultados da meta-análise em rede para período de manutenção, segundo Paschos <i>et al.</i> , 2018. (58).....	45
Tabela 22.	Desfechos de indução na comparação direta com placebo. Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018. (59).....	47

Tabela 23.	Meta-análise em rede para desfechos de indução, segundo Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018. (59).....	47
Tabela 24.	Desfechos de manutenção na comparação direta com placebo, segundo Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018. (59).....	48
Tabela 25.	Meta-análise em rede para desfechos de manutenção, segundo Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018. (59).....	48
Tabela 26.	Desfechos de segurança na comparação direta com placebo. Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018. (59).....	49
Tabela 27.	Meta-análise em rede para desfechos de segurança, segundo Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018. (59).....	49
Tabela 28.	Exposição e falha a tratamentos prévios no baseline no estudo conduzido por Sandborn <i>et al.</i> , 2017. (68)	52
Tabela 29.	Desfechos e resultados de eficácia do citrato de tofacitinibe a partir dos estudos OCTAVE <i>Induction 1 e 2</i> , adaptado de Sandborn <i>et al.</i> , 2017. (68)	54
Tabela 30.	Desfechos e resultados de eficácia do citrato de tofacitinibe a partir do estudo OCTAVE Sustain, adaptado de Sandborn <i>et al.</i> , 2017. (68)	56
Tabela 31.	Desfechos e resultados de segurança do citrato de tofacitinibe a partir dos estudos conduzidos por Sandborn <i>et al.</i> , 2017. (68)	58
Tabela 32.	Varição do IBDQ nas semanas 8 e 52 de acordo com o uso de anti-TNF. Panés <i>et al.</i> , 2018. (69).....	59
Tabela 33.	Proporções de EAs de interesse especial na coorte de indução, segundo Sandborn <i>et al.</i> , 2019. (70).....	62
Tabela 34.	Taxas de incidência de eventos adversos de interesse especial na coorte de manutenção e na coorte total a partir dos resultados do estudo conduzido por Sandborn <i>et al.</i> , 2019. (70)	63
Tabela 35.	Resumo das características metodológicas dos estudos incluídos.	65
Tabela 36.	Síntese dos resultados de eficácia do uso de citrato de tofacitinibe em comparação com placebo nas fases de indução e manutenção, independente da exposição prévia.	67
Tabela 37.	Síntese dos resultados de remissão na indução com o uso de citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia em comparação com placebo, de acordo com a exposição prévia à anti-TNF.	67
Tabela 38.	Síntese dos resultados de segurança do uso de citrato de tofacitinibe em comparação com placebo nas fases de indução e manutenção.	68
Tabela 39.	Síntese dos resultados de eficácia do uso de citrato de tofacitinibe em comparação indireta com infliximabe e vedolizumabe por fase de tratamento e exposição à tratamento prévio.	68
Tabela 40.	Síntese dos resultados de segurança do uso de citrato de tofacitinibe em comparação indireta com infliximabe e vedolizumabe por exposição a tratamento prévio.....	69

Tabela 41.	Classificação da qualidade das evidências, considerando os ensaios clínicos e as metanálises incluídas na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa.....	72
Tabela 42.	Desfechos de segurança de especial interesse na subpopulação de redução da dose de citrato de tofacitinibe, segundo Sands <i>et al.</i> , 2020. (75).....	75
Tabela 43.	Desfechos de segurança de interesse especial na subpopulação de escalonamento de dose de citrato de tofacitinibe, segundo Sands <i>et al.</i> , 2020. (75).....	76
Tabela 44.	Número absoluto e detalhes dos eventos adversos verificados durante o tratamento com citrato de tofacitinibe, segundo Biemans <i>et al.</i> , 2020. (77).....	81
Tabela 45.	Eventos adversos na coorte do estudo listados de acordo com período de ocorrência, segundo Hoffman <i>et al.</i> , 2020. (78).....	84
Tabela 46.	Desfechos de segurança observados ao longo do estudo realizado por Honap <i>et al.</i> , 2020. (79).....	87
Tabela 47.	Incidência de eventos adversos cardiovasculares importantes, adaptado de Sands <i>et al.</i> , 2020. (82).....	94
Tabela 48.	ERR no baseline e na semana 8, segundo Sands <i>et al.</i> , 2020. (82).....	94
Tabela 49.	Taxas de incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar entre pacientes das coortes de indução, manutenção e gerais, segundo Sandborn <i>et al.</i> , 2019. (83).....	96
Tabela 50.	Eventos adversos de interesse especial para cada coorte, segundo Sandborn <i>et al.</i> , 2019. (86).....	100
Tabela 51.	Taxa de resposta do citrato de tofacitinibe, segundo exposição prévia a outras classes de medicamentos, segundo Patel <i>et al.</i> , 2019. (87).....	102
Tabela 52.	Estudos considerados para a meta-análise em rede. (95).....	109
Tabela 53.	Probabilidade de resposta e remissão para pacientes na fase de indução.....	109
Tabela 54.	Probabilidade de resposta e remissão para pacientes em fase de manutenção. 110	
Tabela 55.	Probabilidades de transição em 8 semanas: Pacientes sem exposição prévia a biológicos. (97).....	110
Tabela 56.	Perfil de eventos adversos para cada medicamento incluído no modelo, considerando-se os respectivos ensaios clínicos (intervenção e comparadores biológicos). (68,99–101,103–105).....	111
Tabela 57.	Risco anual de colectomia em função do tempo após o diagnóstico de retocolite ulcerativa, segundo a análise conduzida por Targownik <i>et al.</i> , 2012. (106).....	112
Tabela 58.	Complicações da colectomia em pacientes com retocolite ulcerativa, a partir dos estudos conduzidos por Loftus <i>et al.</i> , 2008 e Causey <i>et al.</i> , 2013. (107,108).....	113
Tabela 59.	Tipo e frequência de procedimento adicionais demandados por pacientes que realizaram colectomia, de acordo com Loftus <i>et al.</i> , 2008. (107).....	113
Tabela 60.	Dados de utilidade e desutilidade usados no modelo de custo-utilidade do citrato de tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. (97,102,110–112).....	114

Tabela 61.	Regime posológico e quantidade necessária por paciente, estratificado por indução e manutenção de cada medicamento avaliado no modelo. (50,53,56).....	115
Tabela 62.	Preço unitário dos medicamentos indicados no tratamento da retocolite ulcerativa e incluídos no modelo.....	116
Tabela 63.	Comparação do custo de tratamento da RCU com citrato de tofacitinibe e os demais biológicos.....	116
Tabela 64.	Frequência dos procedimentos usados por pacientes com retocolite ulcerativa para acompanhamento anual da doença, estratificados por estado de saúde. (115).	117
Tabela 65.	Valores unitários correspondentes aos procedimentos necessários para o acompanhamento dos pacientes com retocolite ulcerativa. (116,117).....	118
Tabela 66.	Valores de cada um dos procedimentos cirúrgicos incluídos no modelo. (117)..	118
Tabela 67.	Custos incluídos no modelo, estratificados por estado de saúde. (115).....	119
Tabela 68.	Custos do manejo dos eventos adversos relacionados ao tratamento e aos procedimentos cirúrgicos.	120
Tabela 69.	Resultados de custos e efetividade do citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe para a população com retocolite ulcerativa moderada a grave e que não respondeu ao tratamento com medicamentos sintéticos convencionais. ...	122
Tabela 70.	Razão de custo-efetividade incremental do citrato de tofacitinibe em comparação ao vedolizumabe e infliximabe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento com medicamentos sintéticos convencionais.....	122
Tabela 71.	Pacientes com retocolite ulcerativa tratados com azatioprina no SUS, no período de 2012 a 2017, segundo o relatório da CONITEC nº 480 de outubro de 2019.(73)	127
Tabela 72.	Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, a partir dos dados de uso da azatioprina e de refratariedade a mesma. Cenário base.	128
Tabela 73.	Participação do mercado público dos medicamentos para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, sem a incorporação do citrato de tofacitinibe. – Cenário sem citrato de tofacitinibe	129
Tabela 74.	Participação do mercado público dos medicamentos para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, com a incorporação do citrato de tofacitinibe. Cenário com citrato de tofacitinibe	129
Tabela 75.	Economia gerada com a incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário base	130
Tabela 76.	Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, a partir dos dados de uso e refratariedade da azatioprina. Cenário 1.....	131
Tabela 77.	Resultado da economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário 1	131

Tabela 78.	Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, a partir do percentual de uso dos biológicos após falha à azatioprina. Cenário 2..	132
Tabela 79.	Resultado da economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário 2	132
Tabela 80.	Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, ampliando-se a sua participação no mercado público. Cenário 3.....	133
Tabela 81.	Resultado da economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário 3	133
Tabela 82.	Estudos excluídos e as respectivas justificativas.	158

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de citrato de tofacitinibe em pacientes adultos com RCU..... 36
- Figura 2.** Análise de subgrupos para o desfecho remissão em oito semanas, adaptado de Sandborn *et al.*, 2017. (68)..... 53
- Figura 3.** Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* para o IBDQ (a) OCTAVE *Induction* 1 na semana 8, (b) OCTAVE *Induction* 2 na semana 8, e (c) OCTAVE *Sustain* nas semanas 24 e 52, adaptado de Panés *et al.*, 2018. (69) 60
- Figura 4.** Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* para os componentes físico e mental do SF-36v2 para os estudos (a) OCTAVE *Induction* 1 na semana oito, (b) OCTAVE *Induction* 2 na semana oito, e (c) OCTAVE *Sustain* nas semanas 24 e 52, adaptado de Panés *et al.*, 2018. (69) 61
- Figura 5.** Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 *Development Group*, 2019. (66)..... 71
- Figura 6.** Desfechos de eficácia em subgrupos de (A) redução de dose e com sucesso de eficácia na manutenção e (B) escalonamento de dose com falha de eficácia na manutenção, segundo Sands *et al.*, 2020. (75) 75
- Figura 7.** Proporções e TIs de malignidades (excluindo CPNM) nas coortes de manutenção e geral, segundo Lichtenstein *et al.*, 2020. (76) 77
- Figura 8.** TIs de doenças malignas (excluindo CPNM) na coorte geral, em intervalos de 6 meses, segundo Lichtenstein *et al.*, 2020. (76) IC: intervalo de confiança; TI: taxa de incidência; CPNM: câncer de pele não melanoma..... 78
- Figura 9.** Taxas de incidência de doenças malignas (excluindo CPNM) na coorte geral, por subgrupo de tratamento prévio, segundo Lichtenstein *et al.*, 2020. (76) 79
- Figura 10.** Proporção de pacientes com resposta clínica, remissão clínica e remissão clínica sem uso de corticosteroides nas semanas 12 e 24, segundo Biemans *et al.*, 2020. (77). 80
- Figura 11.** Proporção de pacientes em remissão bioquímica e remissão bioquímica e clínica (sem uso corticosteroide) combinadas nas semanas 12 e 24, segundo Biemans *et al.*, 2020. (77) 81
- Figura 12.** Curva de Kaplan-Meier da descontinuação do tratamento com citrato de tofacitinibe, segundo Hoffman *et al.*, 2020. (78)..... 84
- Figura 13.** Resposta clínica, remissão e remissão livre de corticosteroides nas semanas 8, 16 e 26, segundo Honap *et al.*, 2020. (79) 86
- Figura 14.** Variações médias no *baseline* em lipídios e PCR na semana 8: (A) colesterol total; (B) HDL; (C) LDL; (D) proteína C reativa; (E) Correlação de Pearson nas mudanças na PCR e índice de massa corporal com aumentos de lipídios na semana 8. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ versus placebo, segundo Sands *et al.*, 2020. (82) 92
- Figura 15.** Variação média em relação ao *baseline* nas concentrações de lipídios ao longo de 61 semanas: (A) colesterol total; (B) HDL; (C) LDL; (D) triglicérides; (E) relação colesterol total:HDL; (F) razão LDL:HDL. Sands, 2020. (82) 93

Figura 16. Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-utilidade do citrato de tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais.....	107
Figura 17. Diagrama de tornado - citrato de tofacitinibe <i>versus</i> vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.....	123
Figura 18. Diagrama de tornado - citrato de tofacitinibe <i>versus</i> infliximabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.....	124
Figura 19. Plano de custo-efetividade incremental entre citrato de tofacitinibe e infliximabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.....	125
Figura 20. Plano de custo-efetividade incremental entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave e refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.....	125
Figura 21. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade por QALY.....	126

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Contexto

A retocolite ulcerativa (RCU – que também pode ser chamada de colite ulcerativa) é uma doença idiopática, cuja principal característica é a inflamação recorrente da mucosa do cólon. Alguns fatores de risco para a doença incluem episódios recentes de gastroenterite infecciosa, história familiar ou apendicectomia recente. (1–5) Esta doença cursa com períodos de remissão e exacerbação dos sintomas e é mais frequente em indivíduos de idade economicamente ativa, impactando negativamente a produtividade dos indivíduos mais jovens. Todavia, a doença pode acometer crianças, principalmente, na faixa etária entre 11 e 13 anos e ainda apresentar um segundo momento de ocorrência em indivíduos diagnosticados entre os 50 e 70 anos. (6)

Por meio da Política de Assistência Farmacêutica, o SUS disponibiliza medicamentos ao tratamento da RCU para os pacientes que cumprirem os critérios de elegibilidade definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), revisado e atualizado pelo Ministério da Saúde em 2020. (5) No âmbito desta recente atualização e após as discussões no plenário da CONITEC, o referido PCDT incorporou ao arsenal terapêutico anterior, dois medicamentos biológicos (infiximabe e vedolizumabe) para tratamento dos pacientes com a doença moderada a grave que não responderam ao tratamento convencional.

Durante o processo de desenvolvimento do referido PCDT, a partir de uma solicitação formal da Wyeth, empresa do grupo Pfizer, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do SUS (CONITEC) também avaliou a incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave, cuja recomendação final foi pela sua não incorporação no sistema público de saúde. (7) Essa recomendação foi acatada pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 22, de 4 de agosto de 2020. (8)

Assim, ao analisar os documentos gerados nestas discussões e as informações usadas pelo Ministério da Saúde para a tomada de decisão, a empresa entende que há argumentos técnicos-científicos adicionais (**novas evidências clínicas e econômicas**) para reapresentar o tema e gerar nova avaliação e decisão da incorporação do citrato de tofacitinibe para tratamento da RCU ativa moderada a grave, nos termos descritos neste documento.

1.1 Visão geral da doença

Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo usado para designar um grupo de doenças caracterizadas pela ocorrência de processo inflamatório crônico no sistema gastrointestinal, possuindo caráter recidivante. As principais doenças que constituem esse grupo são a RCU e a doença de Crohn (DC). (1,2)

A RCU é uma doença idiopática, que passa por períodos de remissão e exacerbação, (3,4) cuja principal característica é a inflamação recorrente da mucosa do cólon. Esta doença atinge o reto e pode acometer também porções proximais do cólon. O acometimento é quase sempre de forma contínua, ou seja, sem lacunas entre as porções afetadas. (7,9)

Geralmente, os primeiros sintomas têm início mais frequente em pacientes entre 30 e 40 anos; porém, indivíduos em qualquer idade podem ser diagnosticados com a doença. (7,9) As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. (3,5)

1.2 Epidemiologia

A RCU é uma doença com incidência e prevalência variáveis de acordo com a região do mundo. Dados coletados entre 1990 e 2016 indicam que a prevalência da RCU foi maior na Europa (505 casos/100.000 habitantes na Noruega) e na América do Norte (286 casos/100.000 habitantes nos Estados Unidos). De fato, esta doença possui menor prevalência em países em desenvolvimento. (10–13)

Apesar de apresentarem maior prevalência que os países em desenvolvimento, os países desenvolvidos da América do Norte e Europa Ocidental vem demonstrado estagnação ou redução de novos casos. Por outro lado, países da América Latina, Europa Oriental e Ásia vem apresentando aumento no número de casos. (11–13)

O número de pacientes com RCU na América Latina também varia de acordo com a região. Estima-se que a prevalência desta doença varie entre 0,99 a 44,3 casos por 100.000 habitantes e que a incidência apresente variação de 0,74 a 6,76 novos casos por 100.000 pessoas-ano na América Latina. (14)

Especificamente para o Brasil, dados coletados entre 2012 e 2015 nos estados de São Paulo e Espírito Santo indicam que a prevalência da RCU pode variar entre 24,1 a 28,3 casos por 100.000 habitantes. Nos mesmos estudos, a incidência da RCU variou de 5,3 a 7,16 novos

casos por 100.000 habitantes por ano. (15–17) Em estudo conduzido por Victoria et al., 2009 (18) com dados do estado de São Paulo, a incidência da doença variou de 3,86 novos casos por 100.000 habitantes no período entre 1991 a 1995 a 4,48 novos casos por 100.000 habitantes entre 2001 e 2005. (18)

1.3 Manifestações clínicas

A RCU pode ser considerada uma doença dinâmica e progressiva, cursando com períodos de atividade e remissão. (3,4,19,20) A diarreia sanguinolenta é o sintoma clínico característico observado nesses pacientes. Além deste sintoma, muitos pacientes apresentam urgência retal e tenesmo (sensação constante e dolorosa para defecar, acometendo a região anal). (3) Os pacientes com RCU extensiva e retocolite do lado esquerdo podem ainda apresentar dor abdominal, febre, mal-estar, perda de peso, úlceras nas mucosas, sangramento retal e diarreia, dependendo da extensão e gravidade da doença. (21–23) Peritonite, megacólon tóxico e hemorragia grave são complicações agudas da RCU. Já neoplasias malignas e displasia epitelial são complicações crônicas. (21)

A primeira classificação qualitativa da atividade da colite ulcerativa foi introduzida por Truelove e Witts, em 1995 (24) usando, como base, seis critérios: temperatura corporal, frequência de pulso, nível de hemoglobina, velocidade de hemossedimentação (VHS) e número de evacuações (Tabela 1). A atividade da doença foi categorizada como leve, moderada ou grave, de modo que mudanças consideráveis poderiam ocorrer na atividade da doença sem mudança na categoria.

Tabela 1. Classificação de Truelove e Witts de gravidade da retocolite ulcerativa. (24)

Gravidade	Leve	Moderada	Grave
Nº evacuações	≤ 4	5	≥ 6
Sangramento vivo	±	+	++
Temperatura (°C)	Normal	Valores intermediários	37°C à noite ou ≥ 37,8°C 2 – 4 dias
Pulso	Normal	Intermediário	> 90 bpm
Hemoglobina (g/dL)	> 10	Intermediário	≤ 10,5
VHS (mm)	≤ 30	Intermediário	> 30

VHS: velocidade de hemossedimentação.

A RCU pode ser classificada de acordo com a extensão da inflamação colorretal e conforme a gravidade dos sintomas, sendo descrita pelo sistema de Montreal (Tabela 2). Esse sistema de classificação de três níveis é utilizado na avaliação do prognóstico, na orientação ao paciente e na definição do tratamento. (25,26) A identificação de pacientes com doença de

evolução mais grave é extremamente relevante para o início precoce do tratamento e redução das complicações e mortalidade. (11)

Tabela 2. Classificação de Montreal da extensão e gravidade da RCU. Silverberg, 2005 e Ford, 2013. (25,26)

Extensão	Anatomia	Gravidade	Definição
E1: proctite ulcerativa	Limitada ao reto	S0: remissão clínica	Assintomática
E2: RCU do lado esquerdo (distal)	Limitada a uma proporção colorretal distal até a flexura esplênica do cólon	S1: leve	≤ 4 evacuações/dia (com ou sem sangue), ausência de doença sistêmica e marcadores inflamatórios normais
E3: RCU extensiva (pancolite)	Estende-se proximamente à flexura esplênica do cólon	S2: moderada S3: grave	> 4 evacuações/dia, mas sinais mínimos de toxicidade sistêmica ≥ 6 evacuações com sangue/dia, pulso ≥ 90 batimentos/min, temperatura ≥ 37,5°C, hemoglobina < 105 g/L e taxa de sedimentação de eritrócitos ≥ 30 mm/hora

RCU: retocolite ulcerativa.

Do ponto de vista topográfico, 30 a 60% dos pacientes com colite ulcerativa apresentam proctite, 16 a 45% colite do lado esquerdo e 14 a 35% apresentam pancolite extensiva em estudos populacionais. A RCU é uma doença grave, sendo que após 5 e 10 anos do diagnóstico, aproximadamente 10% a 19% e 28% dos casos progredirão, respectivamente. (10)

Outra classificação utilizada é o escore Mayo que possui uma pontuação que avalia a gravidade da RCU. Proposta primeiramente por Schroeder *et al.*, 1987, (27) é uma escala que combina aspectos endoscópicos e clínicos, composta de subpontuações divididas em quatro categorias, incluindo frequência das evacuações, sangramento retal, achados de retossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia, e avaliação global pelo médico. A soma da pontuação total varia de 0 a 12, conforme apresentado na Tabela 3. (27) Segundo esta classificação, escores entre 0 a 2 pontos tem-se RCU de gravidade normal a remissão; 2 a 5 RCU com gravidade leve e 6 a 12 RCU moderada a grave.

Tabela 3. Escore de Mayo para avaliação da RCU. (27)

Escore	Nº de evacuações	Sangramento retal	Achados endoscópicos	Avaliação global
0	Normal	Ausência	Normal ou doença inativa	Normal
1	1 a 2 (além do normal)	Fezes com faixas de sangue em menos da metade das evacuações	Doença leve: eritema, diminuição do padrão vascular, leve friabilidade	Doença leve
2	3 a 4 (além do normal)	Sangue vivo nas fezes na maioria das evacuações	Doença moderada: eritema evidente, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões	Doença moderada
3	≥ 5 (além do normal)	Evacuações apenas com sangue	Doença grave: sangramento espontâneo, ulcerações	Doença grave

RCU: retocolite ulcerativa.

1.3.1 Manifestações extraintestinais

As manifestações da RCU não estão restritas ao cólon e reto, sendo que pacientes podem apresentar manifestações extraintestinais (MEI); portanto, com acometimento de outros órgãos. (11) As MEIs podem acometer uma proporção variável de pacientes, de acordo com a população doente, região geográfica, extensão e duração da doença. (11,28,29) Sabe-se, ainda, que as MEIs estão associadas a um pior prognóstico e maior extensão da doença. (11)

Dada a ampla variedade de MEIs, elas podem ser divididas em três grupos: manifestações reativas, que ocorrem ou não com a atividade da doença (artralgias, artrites, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, colangite esclerosante primária, uveíte, espondiloartropatias, e menos comumente, episclerite, esclerite); manifestações que ocorrem devido à predisposição do paciente (colelitíase, uropatia obstrutiva e nefrolitíase); e manifestações sem relação com as categorias anteriores (eventos tromboembólicos, osteopatia e amiloidose). Há ainda uma outra categoria relacionada a complicações devido ao tratamento, como psoríase paradoxal oriunda da terapia com anti-TNF. (28,30)

1.4 Diagnóstico

De acordo com o atual PCDT do Ministério da Saúde para RCU, (5) o diagnóstico da doença é realizado por meio da avaliação do histórico clínico do paciente, exames laboratoriais, exame endoscópico (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) e achados histopatológicos.

O consenso da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) publicado em 2019 sinaliza que não há um padrão de referência para o diagnóstico da RCU. Assim, seu

diagnóstico é realizado por meio da combinação de achados clínicos, endoscópicos, bioquímicos e histológicos, além de avaliações de fezes e exames de imagens. (31)

A investigação inicial da RCU deve incluir, ainda, contagem sanguínea completa, avaliação de eletrólitos, enzimas hepáticas e proteína C reativa. Nesta etapa, a diarreia por infecção de *Clostridium difficile* ou outro tipo de colite infecciosa deve ser excluída. (31)

Cumprir informar que todas as tecnologias recomendadas para o diagnóstico da RCU descritas acima estão incorporadas no SUS.

1.5 Tratamento

Abaixo estão apresentadas as estratégias de tratamento da RCU moderada a grave, considerando o PCDT do Ministério da Saúde e de diretrizes nacional (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB) e internacionais (*American College of Gastroenterology – ACG, British Society of Gastroenterology e American Gastroenterological Association*).

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – 2020 (5)

O atual PDCT para RCU publicado em 2020 pelo Ministério da Saúde, recomenda um algoritmo de tratamento que envolve a utilização de corticoides, aminossalicilatos (orais e por via retal), imunossupressores e medicamentos biológicos (Tabela 4). Espera-se que com esses tratamentos, os seguintes benefícios sejam alcançados: remissão de sinais e sintomas, com manutenção por pelo menos seis meses na doença ativa, e prevenção de recorrências em pacientes com remissão. (5)

Tabela 4. Medicamentos indicados no PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da RCU. (5)

Medicamento	Apresentação
Sulfasalazina	Comprimidos de 500 mg
Ácido fólico ¹	Comprimidos de 5 mg
Mesalazina	Comprimidos de 400 mg, 500 mg e 800 mg; supositórios de 250 mg, 500 mg e 1000 mg; enemas de 1 g e 3 g
Hidrocortisona	Frasco-ampola de 100 mg e 500 mg
Prednisona	Comprimidos de 5 mg e 20 mg
Azatioprina	Comprimidos de 50 mg
Ciclosporina	Cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml frasco; ampolas com 50 mg e 250 mg
Infliximabe	Frasco-ampola com 100 mg
Vedolizumabe	Frasco-ampola com 300 mg

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; RCU: retocolite ulcerativa. ¹ Para pacientes em uso de sulfasalazina.

Especificamente para retocolite moderada a grave, o referido PCDT recomenda o uso inicial de corticoide por via oral e aminossalicilatos. O uso de imunossupressor é indicado para pacientes que apresentam dependência de corticoide. Caso haja falha ao imunossupressor (dependência de corticoide mesmo com dose adequada de azatioprina por pelo menos 12 semanas), recomenda-se o uso de infliximabe ou vedolizumabe. Neste cenário, infliximabe deve ser administrado em dose de 5 mg/kg, em infusão intravenosa (IV) mínima de duas horas, seguida por infusões adicionais de 5 mg/kg nas semanas dois e seis após primeira infusão, e depois a cada oito semanas. A dose de infliximabe pode ser ajustada para 10 mg/kg em caso de resposta incompleta ou perda de resposta. Já o vedolizumabe deve ser administrado em infusão IV em dose de 300 mg nas semanas zero, dois e seis, e depois em intervalos de oito semanas. (5)

Destaca-se que o vedolizumabe não é indicado para o tratamento de colite aguda grave, enquanto o infliximabe pode ser utilizado para este caso. Na colite grave, após falha de infliximabe ou de ciclosporina (outra alternativa para o tratamento) recomenda-se a colectomia. (5)

Aqueles pacientes tratados com infliximabe e vedolizumabe durante a etapa de indução devem manter o tratamento durante a manutenção. Nesta etapa, a dose de infliximabe deve ser de 5 mg/kg a cada oito semanas e a de vedolizumabe de 300 mg a cada oito semanas. Caso não haja resposta clínica em três meses, o tratamento deve ser suspenso, sendo caracterizada a falha primária. Ainda, deve-se realizar uma nova avaliação do tratamento com estes medicamentos a cada 12 meses com o objetivo de manutenção da administração. (5)

Como amplamente discutido neste documento, as evidências clínicas e econômicas têm o objetivo de justificar a incorporação do citrato de tofacitinibe na mesma linha de tratamento do infliximabe e vedolizumabe, ou seja, na falha ao tratamento convencional daqueles pacientes com RCU moderada a grave.

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) – 2019 (32)

O Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), em suas diretrizes sobre tratamento da RCU, publicadas em 2019, recomenda que antes do início do tratamento, deve-se obter informações sobre extensão e atividade da doença, de forma a melhor direcionar a abordagem terapêutica. (32)

Especificamente para RCU moderada a grave, esta diretriz recomenda o uso de tacrolimo por via oral em pacientes com doença grave refratária a corticosteroides. Além disso, são recomendados medicamentos biológicos, como adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe na indução da remissão em pacientes com doença moderada a grave. Na manutenção da remissão, recomenda-se apenas o uso de golimumabe ou infliximabe. (32)

Destaca-se ainda que esta diretriz recomenda o uso de citrato de tofacitinibe independente da exposição prévia a medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF, tanto na indução quanto na manutenção da RCU. Apesar de sinalizar que este medicamento possui registro no Brasil apenas para doença moderada a grave, não há menção da gravidade da doença nas recomendações da diretriz. (32)

American College of Gastroenterology (ACG) – 2019 (33)

Especificamente para RCU moderada a grave, o *American College of Gastroenterology* (ACG) recomenda o uso de aminsalicilatos (em monoterapia para casos moderados), budesonida e corticosteroides sistêmicos para indução da remissão. (33)

Adicionalmente, os medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF (adalimumabe, golimumabe e infliximabe) também são recomendados para este grupo de pacientes, e para aqueles com RCU moderada a grave que falharam ao tratamento com aminsalicilatos. Especificamente para o infliximabe, a associação à tiopurina é recomendada para a indução da remissão. Além desses, o ACG recomenda o vedolizumabe (anticorpo monoclonal humano para $\alpha 4\beta 7$ integrina) e o citrato de tofacitinibe para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia a medicamentos biológicos e em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam previamente com terapia anti-TNF.

A terapia de manutenção dos pacientes com RCU moderada a grave baseia-se no uso de tiopurinas em pacientes que alcançaram a remissão com corticosteroides sistêmicos e continuidade do uso de anti-TNF, vedolizumabe ou citrato de tofacitinibe.

De forma similar, a diretriz da *American Gastroenterological Association* (2020) recomenda o uso de citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU que falharam à terapia prévia com medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF. (34)

Já a diretriz da *British Society of Gastroenterology* (2019) (35) recomenda o uso de citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU que receberam, no último ano, um ou mais

corticosteroides ou que se tornaram refratários ou dependentes do tratamento com corticosteroides.

1.6 Impactos social e econômico

A RCU impacta negativamente os pacientes, familiares e sociedade. Economicamente, os pacientes necessitam de tratamento contínuo e intermitente ao longo da vida, gerando um elevado consumo de recursos em saúde, principalmente aqueles relacionados à hospitalização e cirurgia. Adicionalmente, há custos indiretos relacionados à perda de produtividade e impacto nas atividades diárias, que acarretam prejuízo à sociedade, especialmente pelo fato de a RCU atingir pessoas em idade economicamente ativas. (36)

A carga econômica total anual da colite ulcerativa foi estimada em 8,1 a 14,9 bilhões de dólares nos Estados Unidos e de 12,5 a 29,1 bilhões de dólares na Europa. (37) Um estudo realizado nos Estados Unidos, conduzido por Kappelman *et al.*, 2008 (38), analisou dados dos custos diretos entre 2003 e 2004 para os pacientes com colite ulcerativa. As porcentagens de gastos com serviço ambulatorial, medicamentos, internação e internação por cirurgia foram de 34,9%, 27,5%, 21,7% e 15,9%, respectivamente. (38) Outro estudo conduzido nos Estados Unidos, utilizando dados da base *Truven Health MarketScan* entre 2008 e 2015 estimou que, considerando a população prevalente naquele país, em 2016, a RCU levou a um custo *lifetime* total de 377 bilhões de dólares. (39)

No Brasil, estima-se que a média de absenteísmo em pacientes com RCU foi de 305,3 dias no período entre 2010 e 2014. O valor médio do benefício temporário individual pago em 2014, foi de USD 7.606, ou seja, R\$ 1.584 reais mensais por pessoa (considerando a cotação média do dólar em 2014 de R\$ 2,5), aproximadamente, 2 salários mínimos da época (R\$ 724,00). (40)

Por afetar pessoas em idade produtiva e possuir curso incerto e crônico, a RCU afeta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes. (41) Comparado a pacientes saudáveis, a QVRS e a satisfação geral estão comprometidas naqueles acometidos com a RCU, isto é, além do curso da doença, dos sintomas, da fadiga, dos distúrbios do sono e das dificuldades de conduzir tarefas rotineiras e de lazer decorrentes da doença, o tratamento medicamentoso também afeta negativamente a QVRS, com um agravante de que muitos pacientes se preocupam com a necessidade de cirurgia ou com o potencial desenvolvimento de neoplasias malignas. (42)

Lönnfors *et al.*, em 2014, (43) conduziram um estudo com voluntários de diversos países da Europa para sistematizar e avaliar dados relacionados à QVRS em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Os autores observaram que 35% dos pacientes que responderam ao questionário de qualidade de vida reportaram que a DII os privou de se relacionarem intimamente e que 40% dos respondedores, frequentemente, sentem que a dor gerada pela DII interferiu na qualidade do sono. (43) Ainda, em estudo conduzido em pacientes dinamarqueses, aqueles com RCU apresentaram qualidade de vida significativamente menor (média de 0,77 [desvio padrão {DP}: 0,20] que a população geral (média da 0,89 [DP: 0,03]; p-valor<0,001), quando a análise foi realizada empregando o instrumento EQ-5D (*Euroqol 5 dimension*). Além disso, pacientes em remissão apresentaram escore médio significativamente menor (0,83 [DP: 0,17]) que durante a atividade da doença (0,56 [DP: 0,31]; p-valor<0,001), indicando a importância da manutenção da remissão para QVRS dos pacientes com RCU. (44)

Em 2017, em um estudo realizado no Mato Grosso do Sul, 58 pacientes responderam ao questionário IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) no intuito de quantificar a QVRS relacionada às DIIs. O IBDQ consiste em 32 itens que avalia quatro domínios: sintomas intestinais, sintomas sistêmicos, aspectos sociais e emocionais. Os escores variam de 1 a 7, significando respectivamente, o pior e o melhor estado de QVRS. Do total de pacientes, 17 tinham RCU, sendo que desses, 12,06% não estavam em tratamento medicamentoso, 43,01% eram tratados com terapia combinada e 44,08% recebiam monoterapia. Os resultados do IBDQ são apresentados na Tabela 5. (45)

Tabela 5. Média e desvio padrão dos escores corrigidos de acordo com os domínios do IBDQ em pacientes com retocolite ulcerativa. Adaptado de Vivan *et al.*, 2017. (45)

Doença	Sintomas intestinais	Sintomas sistêmicos	Aspectos sociais	Aspectos emocionais
RCU	4,45 ± 1,63	3,95 ± 1,57	4,47 ± 1,82	4,43 ± 1,67

IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; RCU: retocolite ulcerativa.

Em outro estudo conduzido no Brasil, pacientes com RCU apresentaram bons resultados para o desfecho de QVRS, exceto quando a doença estava ativa. Nestes casos, observou-se redução da QVRS e índices aumentados de ansiedade e depressão em torno de 76% e 80% dos pacientes, respectivamente. (46)

1.7 Necessidades médicas não atendidas

A RCU é uma doença crônica, com impacto significativo para os sistemas de saúde, para as famílias e indivíduos. (36,37,40,41,46) Atualmente, o tratamento da doença no SUS contempla além de medicamentos sintéticos convencionais, os medicamentos biológicos infliximabe e vedolizumabe. (5) E, nesse aspecto, a Wyeth/Pfizer reconhece o esforço do Ministério da Saúde no sentido de atualizar o PCDT para manejo da RCU, ampliando, inclusive, as opções de tratamento com a incorporação dos medicamentos biológicos acima citados.

Por outro lado, entende que, mesmo com essas recentes incorporações, a incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento da RCU moderada a grave em pacientes não responsivos aos medicamentos sintéticos convencionais poderá agregar valor clínico para os pacientes e gerar significativa economia para o sistema público de saúde, como amplamente discutido ao longo deste documento técnico-científico.

Sabe-se que o tratamento da RCU com os medicamentos convencionais são a abordagem terapêutica inicial preconizada pelo Ministério da Saúde e pelos principais *guidelines* clínicos, (5,32,33) mas que a taxa de falha ou não resposta pode variar de 20 a quase 50% dos pacientes. (47,48) Nessa situação, uma próxima etapa de tratamento é necessária, especialmente, com os medicamentos biológicos.

Nessa linha, os agentes biológicos revolucionaram o tratamento das DIIs, apresentando desfechos favoráveis em curto e longo prazo, e reduzindo recidivas clínicas, frequência de hospitalização, intervenção cirúrgica e aumentando a QVRS naqueles pacientes falhados à terapia convencional. (49) Entretanto, alguns estudos indicam que entre 23% e 46% dos pacientes que recebem biológicos (especificamente os anti-TNFs) não estão controlados e necessitam de aumento da dose. Além disso, estima-se que entre 5% e 13% dos pacientes que iniciam a terapia com anti-TNFs necessitarão descontinuar o tratamento por falta de resposta. (49)

Adicionalmente, agentes anti-TNF (como o infliximabe) e o inibidor da integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumabe) são medicamentos de administração parenteral e necessitam que o paciente tenha acesso a centros especializados para administração, o que aumenta a complexidade do tratamento. Ainda, observa-se que a proporção de pacientes com DII que aderem aos tratamentos com biológicos injetáveis está em torno de 66%, justamente pela dificuldade imposta por esta via de administração. (49–53)

Por isso, a empresa reapresenta¹ a proposta de incorporação do citrato de tofacitinibe, especificamente para o tratamento dos pacientes que falharam ao tratamento convencional prévio; portanto, na mesma linha dos medicamentos dos biológicos infliximabe e vedolizumabe ofertados pelo SUS. Cumpre informar que o medicamento já está incorporado no SUS para o tratamento da AR (54) e artrite psoriásica. (55)

O citrato de tofacitinibe pertence à classe dos inibidores seletivos da família de enzimas denominada janus-quinase (JAK), especialmente a JAK1 e JAK3, e que possui registro no Brasil para o tratamento da RCU, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF)². (56) As principais características do tratamento da RCU com o citrato de tofacitinibe, são as seguintes:

- a) As evidências oriundas de comparações indiretas sugerem que o citrato de tofacitinibe, em termos de eficácia e segurança, é similar aos biológicos incorporados atualmente no SUS; (57–59)
- b) A análise de custo-efetividade mostrou os seguintes cenários: dominância em relação ao vedolizumabe (menor custo e maior efetividade) e menor custo e menor efetividade em relação ao infliximabe nesta população de pacientes falhados à terapia convencional;
- c) A análise de impacto orçamentário mostrou que a incorporação do citrato de tofacitinibe proporcionará economia significativa para o Ministério da Saúde, independentemente do cenário avaliado, visto que apresenta menor custo de tratamento em relação aos dois biológicos e não tem custo de administração por ser de uso oral;
- d) O citrato de tofacitinibe é recomendado para pacientes com RCU moderada a grave por diretrizes *nacionais e internacionais*. (33–35)

Do ponto de vista específico das suas características, o citrato de tofacitinibe apresenta as seguintes vantagens em relação aos biológicos:

¹ Conforme dito na seção “Contexto” no início deste relatório, a Wyeth/Pfizer submeteu um pedido de incorporação do tofacitinibe em 14 de agosto de 2019, cuja decisão final do Ministério da Saúde foi acatar a recomendação da CONITEC pela sua não incorporação. (8)

² Apesar da indicação de bula do citrato de tofacitinibe incluí-lo como opção de tratamento após a falha com anti-TNFs, no presente dossiê está sendo solicitada a incorporação deste medicamento apenas em pacientes refratários ao tratamento convencional.

- a) Melhor comodidade posológica em relação aos medicamentos biológicos, (60) visto se tratar de medicamento com administração oral, duas vezes ao dia. Esse fato pode melhorar a adesão e, conseqüentemente, contribuir para o alcance dos objetivos do tratamento (manutenção da remissão);
- b) Seu perfil farmacocinético favorável leva a uma rápida absorção, metabolização e eliminação, o que se reflete em um rápido início de ação. (61)
- c) Por ser sintético, não necessita de cadeia fria, proporcionando maior facilidade de armazenamento, transporte e acondicionamento, resultando em economia dos recursos financeiros envolvidos nesse processo, tanto para o Ministério da Saúde quanto para os estados.

Assim, diante destes argumentos, todos corroborados e justificados ao longo desta solicitação de incorporação, a Wyeth/Pfizer entende que há uma necessidade ainda não atendida, mesmo com a incorporação dos medicamentos biológicos infliximabe e vedolizumabe, e que pode ser preenchida com a incorporação (ou ampliação de uso) do citrato de tofacitinibe para o tratamento da RCU.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O citrato de tofacitinibe está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina.

As principais características do citrato de tofacitinibe, de acordo com as informações presentes na bula oficial (56) estão mostradas na Tabela 6.

Tabela 6. Características do citrato de tofacitinibe, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (56)

Apresentação	Citrato de tofacitinibe 5mg em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos.
Nome comercial	Xeljanz®
Via de administração	Oral
Uso	Adulto
Composição	Cada comprimido revestido contém 8,078 mg de citrato de tofacitinibe equivalente a 5 mg de tofacitinibe.
Excipientes	Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e Opadry® II branco (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina).

2.1 Indicação

O citrato de tofacitinibe é indicado³ para o tratamento de indução ou de manutenção de pacientes adultos com RCU ativa de moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF. (56)

O medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pelo *European Medicines Agency* (EMA) em 2012 e 2017, respectivamente. Tanto no FDA quanto no EMA, a indicação para RCU foi incluída em 2018. (62,63) No Brasil, o registro do citrato de

³ Além da RCU, o citrato de tofacitinibe é indicado para o tratamento de: a) pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença e b) de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato ou a outros medicamentos modificadores do curso da doença.

tofacitinibe foi aprovado inicialmente em 2014 para tratamento da artrite reumatoide, em 2018 para artrite psoriásica e em 2019 para o tratamento da RCU. (56)

2.2 Posologia e modo de administração

Citrato de tofacitinibe deve ser administrado por via oral, com dose recomendada de 10 mg duas vezes ao dia para indução, por pelo menos oito semanas, e 5 mg administradas duas vezes ao dia para tratamento de manutenção. Especificamente para pacientes refratários, indica-se a continuação da dose de 10 mg duas vezes ao dia. Pacientes que não apresentaram benefício terapêutico com uso de citrato de tofacitinibe na dose de 5 mg duas vezes ao dia podem se beneficiar do aumento da dose para 10 mg duas vezes ao dia. No caso de pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na semana 16, é indicado descontinuar a terapia de indução. (56)

2.3 Mecanismo de ação

O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da família das JAK, apresentando alto grau de seletividade contra outras quinases presentes no genoma humano. O citrato de tofacitinibe é capaz de inibir JAK1, JAK2, JAK3, e em um grau menor, tirosina quinase 2 (TYK2). Quando as JAK sinalizam em pares, o citrato de tofacitinibe inibe, preferencialmente, sinalizando por receptores heterodiméricos associados a JAK3 e/ou JAK1 com seletividade funcional em relação a receptores que sinalizam por meio de pares de JAK2. (56)

Ao inibir a JAK1 e JAK3, o citrato de tofacitinibe bloqueia a sinalização por meio dos receptores que contêm cadeia gama comum para diversas citocinas, o que inclui a IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21. Tais citocinas têm papel essencial para ativação, proliferação e função de linfócitos. Assim, quando sua sinalização é inibida, pode haver modulação de diversos aspectos da resposta imunológica. Além disso, haverá atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias adicionais como resultado da inibição da JAK1. Em exposições maiores, a inibição da sinalização de eritropoietina pode ocorrer através da inibição da sinalização da JAK2. (56)

3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

O PCDT para RCU do Ministério da Saúde, publicado em 2020, indica que pacientes com doença moderada a grave com dependência a corticoide, seguida de falha a imunossupressor devem ser tratados com infliximabe ou vedolizumabe. (5)

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino capaz de neutralizar a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do TNF-alfa e inibir a ligação do TNF-alfa a estes receptores. (50) Já o vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, que é preferencialmente expressa em linfócitos T auxiliares alojados no intestino. (53)

A Tabela 7 apresenta as características destes fármacos disponíveis aos pacientes com RCU e tratados no SUS, desde que atendidos aos critérios de elegibilidade definidos no respectivo PCDT, que tem abrangência nacional. (5)

Tabela 7. Resumo das principais características do infliximabe e vedolizumabe ofertados pelo SUS para tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave. (50,53)

Fármaco	Tipo de anticorpo	Dose e via	Intervalo	Contraindicação
Infliximabe	Monoclonal quimérico humano-murino, atuando como um anti-TNF	5 mg/kg IV	Nas semanas 0, 2 e 6, e, depois, a cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteína murina; • Pacientes com infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; • Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (doses de infliximabe maiores que 5 mg/kg).
Vedolizumabe	Monoclonal humanizado que se liga à integrina $\alpha 4\beta 7$	300 mg IV	Nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto; • Pacientes com infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva

IV: intravenoso.

4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 8).

É importante salientar que os parâmetros considerados foram semelhantes aos utilizados na submissão anterior, conforme apresentado no relatório de recomendação nº 538 de julho de 2020, (7) exceto pela inclusão de comparadores específicos (infliximabe e vedolizumabe), ambos incluídos recentemente na nova versão do PCDT para RCU (5) e pela população, restrita apenas à pacientes que falharam ao tratamento convencional prévio.

Além disso, foram incluídos estudos observacionais com o objetivo de localizar dados de vida real para avaliação do perfil de segurança do medicamento. Essa inclusão teve o objetivo de atender a observação feita no relatório final da CONITEC (nº 538 de julho de 2020), quando avaliou a primeira submissão do pedido de incorporação⁴.

Tabela 8. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA e 6-MP.
I - Intervenção	Citrato de tofacitinibe
C - Comparação	Infliximabe, vedolizumabe ou placebo.
O - Desfechos	Eficácia: resposta clínica e remissão clínica, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos
Desenho de Estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com meta-análises e estudos observacionais.

AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; RCU: retocolite ulcerativa.

Pergunta: O citrato de tofacitinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA e 6-MP, na perspectiva do SUS?

⁴ Nas considerações finais do Relatório nº 538 da CONITEC foi apresentada a seguinte observação: *Há questões relativas ao perfil de segurança do medicamento, que carece de dados de vida real, uma vez que a indicação para tratamento de RCU deu-se apenas em 2018.* (7)

4.1.1 População

Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina.

4.1.2 Intervenção

Citrato de tofacitinibe.

4.1.3 Comparação

Vedolizumabe e infliximabe são os medicamentos biológicos incluídos no PCDT de RCU publicado em 2020 pelo Ministério da Saúde, sendo o uso destes agentes recomendado após falha a corticoide, seguida de falha a imunossupressor em pacientes com retocolite moderada a grave. (5) Adicionalmente, o placebo também foi considerado como comparador, especialmente para a sistematização das informações sobre segurança do medicamento.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se ensaios clínicos randomizados (ECRs) e suas possíveis análises (revisões sistemáticas com ou sem metanálises) e estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com corticosteroides, AZA e 6-MP. As buscas eletrônicas foram realizadas até 5 de novembro de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), além de buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos *Medical Subject Headings* (MeSH) foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 9). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 10.

Tabela 9. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção
PUBMED	("Colitis, Ulcerative" [Mesh] OR "Colitis, Ulcerative" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis" OR "Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type")	("tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "tasocitinib" OR "tofacitinib citrate" OR "Xeljanz" OR "CP 690,550" OR "CP690550" OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR "CP-690,550" OR "tofacitinib")
LILACS	("Colitis, Ulcerative " OR "Colitis Ulcerosa " OR "Colite Ulcerativa")	("tofacitinib" OR "Xeljanz")
CRD	(Ulcerative Colitis)	(tofacitinib OR Xeljanz)
BIBLIOTECA COCHRANE	(Colitis, Ulcerative)	(tofacitinib OR Xeljanz)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 10. Estratégias de busca.

PUBMED
▪ BUSCA SIMPLES (("Colitis, Ulcerative" [Mesh] OR "Colitis, Ulcerative" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis" OR "Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type")) AND ("tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "tasocitinib" OR "tofacitinib citrate" OR "Xeljanz" OR "CP 690,550" OR "CP690550" OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR "CP-690,550" OR "tofacitinib")
Resultados: 237 citações
LILACS
▪ BUSCA SIMPLES ("Colitis, Ulcerative " OR "Colitis Ulcerosa " OR "Colite Ulcerativa") AND ("tofacitinib" OR "Xeljanz")
Resultado: 0 citações
CRD
▪ BUSCA SIMPLES (Ulcerative Colitis) AND (tofacitinib OR Xeljanz)
Resultados: 1 citação
COCHRANE
▪ BUSCA SIMPLES (Colitis, Ulcerative) AND (tofacitinib OR Xeljanz)
Resultados: 10 citações (revisão completa)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com metanálises desses ECR, e estudos observacionais;
- Incluindo pacientes com RCU moderada a grave em uso de citrato de tofacitinibe, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com corticosteroides, AZA, 6-MP;
- Estudos em comparação direta ou indireta com infliximabe, vedolizumabe ou placebo.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos em subpopulações específicas (exemplo: pacientes asiáticos).

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, (64) os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas

utilizou-se o AMSTAR-2, (65) enquanto para ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (66)

4.4.2 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). (67) O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência [também chamada de heterogeneidade], imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais).

4.5 Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 256 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 31 citações para leitura na íntegra. Destas, seis citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 1; Tabela 11).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os principais resultados foram sintetizados na seção 4.5.2 *Resumo dos principais resultados dos estudos incluídos*. A síntese das características metodológicas dos estudos incluídos está apresentada na Tabela 35.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

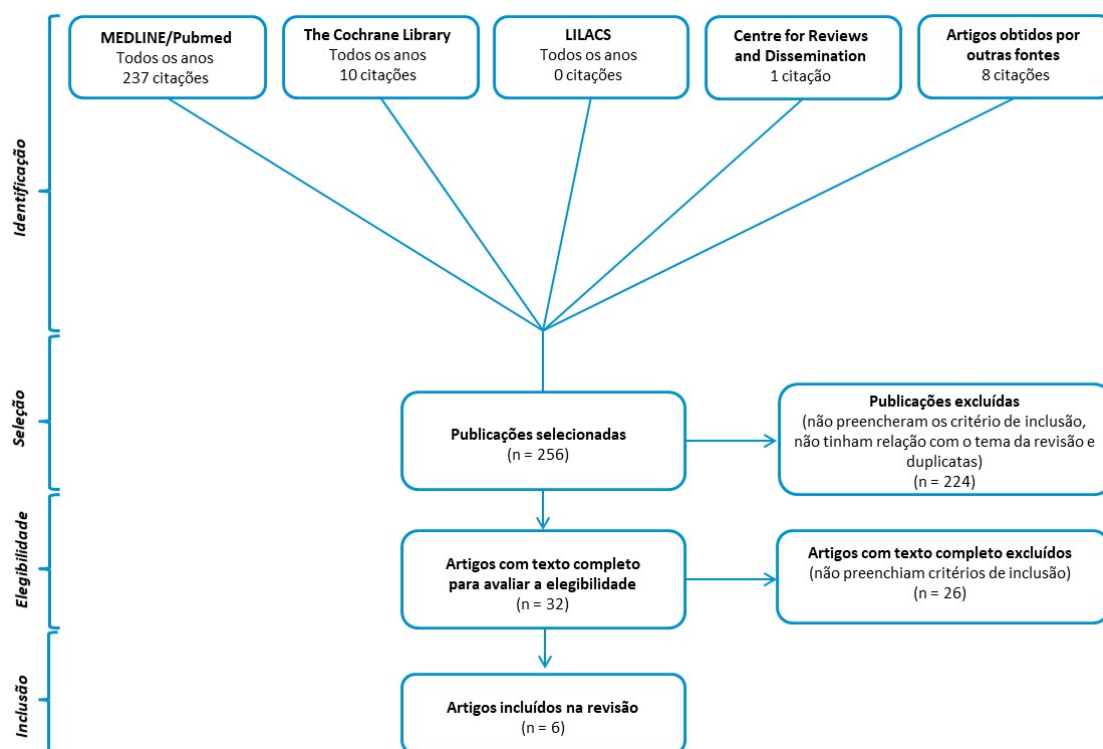


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de citrato de tofacitinibe em pacientes adultos com RCU.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 11. Estudos incluídos para análise.

	Primeiro autor et al.	Ano	Referência	Considerado na submissão anterior?
1	Sandborn et al.	2017	(68)	Sim
2	Panés et al.	2018	(69)	Sim
3	Paschos et al.	2018	(58)	Não
4	Trigo-Vicente et al.	2018	(59)	Sim*
5	Sandborn et al.	2019	(70)	Sim
6	Singh et al.	2020	(57)	Não

* Incluído pela CONITEC, conforme detalhado no relatório de recomendação nº 538 de julho/2020. (7)

Dos estudos incluídos no relatório de recomendação publicado pela CONITEC em julho de 2020, (7) apenas a revisão sistemática com meta-análise publicada por Bonovas *et al.*, 2018 (71) não foi incluída nesta atualização. Isto ocorreu porque revisões sistemáticas com meta-análises mais completas foram incluídas, não havendo necessidade de duplicidade dos dados.

4.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Não foram encontrados estudos que comparem diretamente o citrato de tofacitinibe com infliximabe e vedolizumabe. Assim, foram incluídas três revisões sistemáticas com metanálises indiretas e três artigos que reportaram resultados dos ECRs OCTAVE Induction 1 e 2 e OCTAVE Sustain. A Tabela 35 apresenta as principais características metodológicas dos estudos incluídos, assim como suas limitações.

Revisões sistemáticas e meta-análises

Singh et al., 2020 (57)

Singh et al., 2020 (57) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança em primeira linha (pacientes não responsivos ao tratamento convencional ou *naïves à anti-TNF*) e em segunda linha (pacientes previamente expostos à anti-TNF) de tratamentos para RCU moderada a grave. Em vista de responder a pergunta de pesquisa elaborada no presente relatório, a descrição desse estudo foi focada na população de pacientes em primeira linha.

A revisão sistemática da literatura foi conduzida em setembro de 2019, nas seguintes bases de dados: *Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, *Ovid MEDLINE*, *Ovid EMBASE*, *Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Web of Science*, e *Scopus*. Buscou-se ensaios clínicos randomizados que incluíssem uma população de pacientes adultos com RCU moderada a grave (escore Mayo entre 6 e 12 e subescore endoscópico de 2 ou 3), *naïves* de tratamento com anti-TNF ou com exposição prévia a anti-TNF, que consideraram como intervenção infliximabe, golimumabe, adalimumabe, vedolizumabe, citrato de tofacitinibe, ustequinumabe e, como comparador, outra intervenção ativa ou placebo. Esses estudos deveriam apresentar, ainda, como desfechos, a indução da remissão clínica (escore Mayo ≤ 2 , sem subescore individual >1) e melhora endoscópica (subescore de endoscopia do escore Mayo de 0 ou 1).

Foram realizadas duas meta-análises (pareada e em rede), ambas para terapia de indução, sendo uma para pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF e outra para pacientes com exposição prévia a anti-TNF. Para a fase de indução, os desfechos avaliados foram: indução

da remissão clínica (escore Mayo ≤ 2 , sem subescore individual >1) e melhora endoscópica⁵ (subescore de endoscopia do escore Mayo de 0 ou 1). Na fase de manutenção, os desfechos foram manutenção da remissão clínica e melhora endoscópica, e segurança (risco de EAs e risco de infecções graves). Os desfechos de manutenção foram avaliados para a população total, independente da exposição prévia a biológicos.

No total, 15 ECRs foram incluídos na revisão sistemática. Desses, o artigo conduzido por Sandoborn *et al.*, 2017, (68) reportou os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain*, que avaliaram o citrato de tofacitinibe (5 mg e 10 mg – 2x/dia) como terapia de indução e de manutenção. Para fins desta revisão, apenas as comparações com placebo, infliximabe 5 mg e vedolizumabe 300 mg serão descritas.

Fase de indução

Primeira linha de tratamento

Na meta-análise pareada em pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNFs, citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para todos os desfechos de eficácia, na fase de indução (Tabela 12). Essa análise apresentou heterogeneidade de mínima a moderada, com $I^2 < 35\%$ para o desfecho indução da remissão clínica e $I^2=0\%$ para o desfecho indução da melhora endoscópica.

Tabela 12. Desfechos de indução na meta-análise pareada com placebo em pacientes *naïves* de anti-TNFs, segundo Singh *et al.*, 2020. (57)

Intervenção	Indução da remissão clínica OR (IC 95%)	Indução da melhora endoscópica OR (IC 95%)
Citrato de tofacitinibe <i>versus</i> placebo	2,12 (1,13 a 3,98)	2,03 (1,23 a 3,34)
Infliximabe <i>versus</i> placebo	4,07 (2,68 a 6,16)	3,32 (2,39 a 4,60)
Vedolizumabe <i>versus</i> placebo	3,10 (1,53 a 6,26)	2,52 (1,54 a 4,11)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Na meta-análise em rede em pacientes *naïves* de anti-TNFs, citrato de tofacitinibe mostrou-se significativamente superior ao placebo, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da remissão clínica (*odds ratio* [OR]: 2,12 [intervalo de confiança {IC} 95%: 1,12 a

⁵ As nomenclaturas cicatrização endoscópica e melhora endoscópica são utilizadas como sinônimos entre os estudos, já que as definições são as mesmas.

4,02]) e de indução da melhora endoscópica (OR: 2,03 [IC 95%: 1,23 a 3,34]). Citrato de tofacitinibe mostrou-se similar ao vedolizumabe ou infliximabe nos desfechos de indução (Tabela 13).

Tabela 13. Resultados da meta-análise em rede para desfechos de indução em pacientes *naïves* de anti-TNFs, segundo Singh *et al.*, 2020. (57)

Citrato de tofacitinibe 10 mg <i>versus</i>	OR (IC 95%)	
	Indução da remissão clínica	Indução da melhora endoscópica
Placebo	2,12 (1,12 a 4,02)	2,03 (1,23 a 3,34)
Infliximabe 5 mg	0,52 (0,24 a 1,12)	0,61 (0,34 a 1,11)
Vedolizumabe 300 mg	0,84 (0,39 a 1,82)	0,80 (0,4 a 1,62)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Fase de manutenção – População total

Eficácia

De forma similar à fase de indução, na manutenção, citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe mostraram-se significativamente superiores para todos os desfechos, quando comparados ao placebo na meta-análise pareada para a população total do estudo (Tabela 14).

Tabela 14. Resultados da meta-análise pareada, *versus* placebo, para os desfechos de manutenção, na população total, segundo Singh *et al.*, 2020. (57)

Intervenção	Manutenção da remissão clínica OR (IC 95%)	Manutenção da melhora endoscópica OR (IC 95%)
Citrato de tofacitinibe <i>versus</i> placebo	4,18 (2,46 a 7,12)	3,95 (2,39 a 6,53)
Infliximabe <i>versus</i> placebo	2,89 (1,96 a 4,25)	2,64 (1,89 a 3,69)
Vedolizumabe <i>versus</i> placebo	3,80 (2,31 a 6,23)	4,61 (2,86 a 7,42)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Na meta-análise em rede, observou-se que o citrato de tofacitinibe não diferiu significativamente do vedolizumabe e do placebo nos desfechos de manutenção, exceto para a comparação com placebo no desfecho de manutenção da melhora endoscópica (Tabela 15). Destaca-se que esta análise não considerou o infliximabe, uma vez que, devido a diferenças nos desenhos dos estudos (estudos que apresentaram uma nova randomização de pacientes respondedores à indução *versus* estudos que não realizaram este procedimento), o mesmo foi analisado em um grupo separado.

Tabela 15. Resultados da meta-análise em rede para os desfechos de manutenção, de acordo com Singh *et al.*, 2020. (57)

OR (IC 95%)		Manutenção da remissão clínica	Manutenção da melhora endoscópica
Citrato de tofacitinibe 5 mg <i>versus</i>	Placebo	4,18 (0,39 a 45,46)	3,95 (0,78 a 20,00)
	Vedolizumabe 300 mg	0,97 (0,03 a 28,68)	0,77 (0,08 a 7,72)
Citrato de tofacitinibe 10 mg <i>versus</i>	Placebo	5,42 (0,50 a 58,85)	5,56 (1,10 a 28,16)
	Vedolizumabe 300 mg	1,26 (0,04 a 37,14)	1,08 (0,11 a 10,88)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Segurança

Na meta-análise pareada, nenhum medicamento diferiu significativamente do placebo em relação ao risco de EAs graves na manutenção. Já para o desfecho relacionado ao risco de qualquer infecção na manutenção, o citrato de tofacitinibe apresentou maior chance de ocorrência deste tipo de evento, quando comparado ao placebo (Tabela 16).

Tabela 16. Desfechos de segurança na manutenção na meta-análise pareada com placebo, segundo Singh *et al.*, 2020. (57)

Intervenção	Risco de EAs graves na manutenção OR (IC 95%)	Risco de qualquer infecção na manutenção OR (IC 95%)
Citrato de tofacitinibe <i>versus</i> placebo	0,76 (0,32 a 1,77)	1,75 (1,13 a 2,70)
Infliximabe <i>versus</i> placebo	0,66 (0,41 a 1,04)	1,22 (0,83 a 1,79)
Vedolizumabe <i>versus</i> placebo	0,59 (0,29 a 1,22)	1,03 (0,60 a 1,79)

EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Em relação à segurança observada na manutenção, a meta-análise em rede demonstrou que o citrato de tofacitinibe na dose de 5mg 2x/dia não diferiu de seus comparadores em relação ao risco de EAs graves. Já no desfecho de risco de qualquer infecção na manutenção, apresentou maior chance de ocorrência que vedolizumabe e placebo, mas não diferiu significativamente de infliximabe (Tabela 17).

Tabela 17. Meta-análise em rede para desfechos de segurança na manutenção, segundo Singh *et al.*, 2020. (57)

Citrato de tofacitinibe 5 mg <i>versus</i>	OR (IC 95%)	
	Risco de EAs graves na manutenção	Risco de qualquer infecção na manutenção
Placebo	0,76 (0,32 a 1,77)	1,75 (1,13 a 2,70)
Infliximabe 5 mg	1,15 (0,58 a 2,14)	1,43 (0,80 a 2,55)
Vedolizumabe 300 mg	1,03 (0,39 a 2,71)	1,78 (1,02 a 3,09)

EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Assim, conclui-se que, na indução, citrato de tofacitinibe apresenta eficácia similar ao vedolizumabe e infliximabe nos pacientes que falharam ao tratamento convencional, ou seja, naqueles pacientes que ainda não tinham sido tratados com medicamentos biológicos. Já para os desfechos de manutenção, citrato de tofacitinibe não diferiu significativamente de vedolizumabe. Nesta análise, o infliximabe não foi avaliado.

Paschos *et al.*, 2018 (58)

Paschos *et al.*, 2018, (58) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, cujo objetivo foi comparar o impacto dos tratamentos para RCU moderada a grave na qualidade de vida dos pacientes.

Para a revisão sistemática, foram selecionados ECRs que incluíram adultos com RCU moderada a grave, e que avaliaram as intervenções infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, citrato de tofacitinibe ou placebo, tanto na indução quanto na manutenção. Os estudos em indução deveriam apresentar um seguimento máximo de 12 semanas, enquanto os de manutenção deveriam apresentar seguimento de pelo menos 24 semanas. Estes estudos também deveriam apresentar desfechos de QVRS.

As buscas foram conduzidas em novembro de 2016 e atualizadas em outubro de 2017 nas seguintes bases: Medline, Embase, *Cochrane Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Ainda, a *Cochrane Library*, o site ClinicalTrials.gov, e os sites do FDA e EMA também foram utilizados para as buscas.

O desfecho primário foi a variação da diferença média dos escores de qualidade de vida. Já os desfechos secundários foram proporção de pacientes que alcançaram melhora clinicamente importante em escores de qualidade de vida e proporção de pacientes com escore IBDQ total ≥ 170 pontos (remissão IBDQ).

Assim, foram incluídos 38 artigos que avaliaram 16 ECRs. Especificamente para citrato de tofacitinibe (5 mg e 10 mg, ambos 2x/dia), foram incluídos os estudos OCTAVE *Sustain* (68), OCTAVE *Induction 1*, OCTAVE *Induction 2* (68) e *Study A3921063* (72). Para fins desta revisão, apenas as comparações com placebo, infliximabe 5 mg e vedolizumabe 300 mg serão descritas. Apesar de incluir pacientes com e sem exposição prévia a anti-TNFs, o estudo apresenta o percentual de pacientes *naïves* de tratamento desta classe de medicamento. Nos estudos com os medicamentos de interesse, tais proporções foram: citrato de tofacitinibe (45,5% a 70,0%); infliximabe (100%) e vedolizumabe (57,8% a 59%).

Fase de indução

Na meta-análise pareada, todos os tratamentos apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para as medidas de IBDQ⁶, *Short Form-36* (SF-36) e EQ-5D, exceto infliximabe, que não diferiu significativamente do placebo na variação do componente físico do *Short Form-36 Health Survey* (SF-36 PSC)⁷ e na escala visual analógica (EVA) do EQ-5D (Tabela 18).

Na meta-análise em rede para o período de indução, o citrato de tofacitinibe mostrou ser significativamente superior em relação ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida avaliados, exceto para a variação média do componente de saúde mental do SF-36, que não apresentou diferença significativa. Quando comparado ao infliximabe e vedolizumabe, citrato de tofacitinibe não diferiu significativamente em todos os desfechos avaliados (Tabela 19).

Não foram reportados resultados para EQ-5D, uma vez que os valores variam de acordo com padronizações em cada país, provocando diferenças entre os estudos.

⁶ O IBDQ é um questionário composto por um escore total (que varia de 32-224 pontos), e quatro domínios: sintomas intestinais (10 itens, com pontuação de 10-70 pontos), sintomas sistêmicos (5 itens, com pontuação de 5-35 pontos), função emocional (12 itens, com pontuação de 12-84 pontos) e função social (5 itens, com pontuação de 5-35 pontos). Em todos os casos, os maiores valores indicam melhor QVRS. Um aumento do IBDQ total de ≥ 16 pontos a partir do *baseline* corresponde a uma resposta clínica importante, e um aumento absoluto de ≥ 170 pontos neste escore corresponde a remissão.

⁷ O SF-36v2 avalia oito domínios funcionais da saúde (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental), com um escore que varia de 0-100 pontos, com maiores valores indicando melhor QVRS. Adicionalmente, possui duas medidas resumo: o componente físico e o componente mental.

Tabela 18. Resultados da meta-análise pareada para o período de indução, de acordo com Paschos *et al.*, 2018. (58)

	Infliximabe <i>versus</i> placebo		Vedolizumabe <i>versus</i> placebo		Citrato de tofacitinibe <i>versus</i> placebo	
	Nº de estudos/Nº de pacientes	OR (IC 95%)	Nº de estudos/Nº de pacientes	OR (IC 95%)	Nº de estudos/Nº de pacientes	OR (IC 95%)
Varição do IBDQ	3/529	18,57 (13,18 a 23,97)*	1/363	18,00 (11,07 a 24,92)*	3/1217	13,30 (9,69 a 16,90)*
Resposta IBDQ ¶	2/486	2,35 (1,62 a 3,41)	1/373	1,97 (1,23 a 3,15)	3/1220	2,06 (1,56 a 2,72)
Remissão IBDQ †	N/A	N/A	1/373	1,97 (1,23 a 3,15)	3/1220	2,62 (1,75 a 3,92)
Varição SF-36 PCS	2/486	3,14 (1,57 a 4,70)*	1/374	2,60 (1,19 a 4,00)*	2/1139	3,29 (1,24 a 5,35)*
Varição SF-36 MCS	2/486	2,79 (1,00 a 4,58)*	1/374	4,60 (2,70 a 6,49)*	2/1139	3,94 (2,68 a 5,19)*
EQ-5D index‡	N/A	N/A	1/363	-0,50 (-0,77 a -0,22)*	N/A	N/A
EQ-5D EVA	1/43	3,00 (-6,87 a 12,87)*	1/339	9,60 (5,73 a 13,46)*	N/A	N/A

IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; MSC: componente mental do SF-36; PCS: componente físico do SF-36; EVA: escala visual analógica; EQ-5D: *Euroqol 5 dimension*. ‡ Escores menores indicam melhor qualidade de vida. ¶ Resposta IBDQ: melhora de pelo menos 16 pontos no escore IBDQ a partir do *baseline*. † Remissão IBDQ: escore IBDQ total ≥ 170 pontos. * Valores de variáveis contínuas foram apresentados como diferença média (IC 95%). Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Tabela 19. Resultados da meta-análise em rede para o período de indução, de acordo com Paschos *et al.*, 2018. (58)

Citrato de tofacitinibe <i>versus</i>	Varição média do escore IBDQ – diferença média (IC 95%)	Resposta IBDQ - OR (IC 95%)	Remissão IBDQ - OR (IC 95%)	Varição média do escore SF-36 PCS – diferença média (IC 95%)	Varição média do escore SF-36 MCS – diferença média (IC 95%)
Placebo	13,30 (9,7 a 16,91)	2,06 (1,57 a 2,72)	2,62 (1,72 a 4,00)	3,31 (1,51 a 5,12)	2,79 (1,00 a 4,59)
Infliximabe	-5,28 (-11,76 a 1,21)	0,88 (0,55 a 1,39)	-	-0,18 (-2,83 a 2,46) ²	-1,81 (-4,41 a 0,80)
Vedolizumabe	-4,70 (-12,50 a 3,11)	0,96 (0,56 a 1,65)	0,75 (0,35 a 1,62) ¹	-0,71 (-3,82 a 2,39) ¹	-1,15 (-3,34 a 1,04)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística. ¹Vedolizumabe *versus* citrato de tofacitinibe. ²Infliximabe *versus* citrato de tofacitinibe.

Fase de manutenção

Para a fase de manutenção, apenas os resultados de vedolizumabe e citrato de tofacitinibe foram avaliados. Na meta-análise pareada, tanto citrato de tofacitinibe nas doses de 5 mg e 10 mg (ambas 2x/dia), quanto vedolizumabe, apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida (Tabela 20).

Na meta-análise em rede para o período de manutenção, citrato de tofacitinibe (nas doses de 5 mg e de 10 mg, ambas 2x/dia) mostrou ser significativamente superior em relação ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida avaliados. Ainda, citrato de tofacitinibe (em ambas as doses) não diferiu significativamente do vedolizumabe, exceto para o desfecho remissão IBDQ, em que foi significativamente superior. Nessa comparação, as chances de alcançar remissão IBDQ foram 1,56 e 2,42 vezes maiores para citrato de tofacitinibe 5 mg e 10 mg, respectivamente, do que vedolizumabe (Tabela 21).

Assim, os autores concluíram que o uso de citrato de tofacitinibe leva a melhor qualidade de vida quando comparado ao placebo, tanto na fase de indução quanto na manutenção em pacientes com RCU moderada a grave. Além disso, citrato de tofacitinibe mostrou-se similar ao infliximabe e vedolizumabe no período de indução, apresentando superioridade frente ao vedolizumabe para o desfecho remissão IBDQ na manutenção.

Tabela 20. Resultados da metanálise pareada para período de manutenção, segundo Paschos *et al.*, 2018. (58)

	Vedolizumabe <i>versus</i> placebo		Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia <i>versus</i> placebo		Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia <i>versus</i> placebo	
	Nº de estudos/Nº de pacientes	OR (IC 95%)	Nº de estudos/Nº de pacientes	OR (IC 95%)	Nº de estudos/Nº de pacientes	OR (IC 95%)
Variação do IBDQ	1/248	21,10 (11,93 a 30,26)*	1/396	18,90 (11,64 a 26,15)*	1/395	20,80 (13,55 a 28,04)*
Resposta IBDQ ¶	N/A	N/A	1/396	3,65 (2,32 a 5,73)	1/395	4,90 (3,12 a 7,70)
Remissão IBDQ †	1/248	2,34 (1,40 a 3,89)	1/396	3,63 (2,23 a 5,90)	1/395	5,65 (3,48 a 9,16)
Variação SF-36 PCS	1/248	3,40 (1,49 a 5,30)*	1/396	5,20 (2,84 a 7,55)*	1/395	5,50 (3,27 a 7,72)*
Variação SF-36 MCS	1/248	4,80 (2,28 a 7,31)*	1/396	5,70 (2,63 a 8,76)*	1/395	6,80 (3,74 a 9,86)*
EQ-5D index‡	1/246	-0,50 (-0,849 a -0,15)*	N/A	N/A	N/A	N/A
EQ-5D EVA	1/246	9,30 (4,58 a 14,01)*	N/A	N/A	N/A	N/A

IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; MSC: componente mental do SF-36; PCS: componente físico do SF-36; EVA: escala visual analógica; EQ-5D: *Euroqol 5 dimension*. ‡ Escores menores indicam melhor qualidade de vida. ¶ Resposta IBDQ: melhora de pelo menos 16 pontos no escore IBDQ a partir do *baseline*. † Remissão IBDQ: escore IBDQ total ≥ 170 pontos. * Valores de variáveis contínuas foram apresentados como diferença média (IC 95%). Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Tabela 21. Resultados da meta-análise em rede para período de manutenção, segundo Paschos *et al.*, 2018. (58)

		OR (IC 95%)				
		Variação média do escore IBDQ – diferença média (IC 95%)	Resposta IBDQ - OR (IC 95%)	Remissão IBDQ - OR (IC 95%)	Variação média do escore SF-36 PCS – diferença média (IC 95%)	Variação média do escore SF-36 MCS – diferença média (IC 95%)
Citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia <i>versus</i>	Placebo	18,90 (11,64 a 26,16)	3,65 (2,33 a 6,74)	3,63 (2,23 a 5,91)	5,20 (2,85 a 7,55)	5,70 (2,63 a 8,77)
	Vedolizumabe	-2,20 (-13,89 a 9,49)	-	1,56 (1,04 a 2,32)	-1,80 (-4,83 a 1,23) ¹	-0,90 (-4,87 a 3,07) ¹
Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia <i>versus</i>	Placebo	20,80 (13,55 a 28,05)	4,90 (3,12 a 7,70)	5,65 (2,23 a 5,91)	5,50 (3,28 a 7,72)	6,80 (3,74 a 9,86)
	Vedolizumabe	-0,30 (-11,98 a 11,38)	-	2,42 (1,20 a 4,87)	-2,10 (-5,03 a 0,83) ¹	-2,00 (-5,96 a 1,96) ¹

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística. ¹ Vedolizumabe *versus* citrato de tofacitinibe.

Trigo-Vicente et al., 2018 (59)

Trigo-Vicente *et al.*, 2018 (59) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise Bayesiana com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de medicamentos biológicos e novos medicamentos orais em pacientes com RCU moderada a grave *naïves* de tratamento com biológicos.

Para isto, foi conduzida uma busca sistemática nas bases PubMed, Embase e Web of Science. Anais de congresso e a literatura cinza também foram revisados para a inclusão de potenciais estudos. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes adultos, com escore Mayo ≥ 6 e que avaliaram o tratamento de RCU moderada a grave com biológicos e novos medicamentos orais.

Os desfechos avaliados para indução (entre as semanas 6 e 8) foram remissão clínica (escore Mayo ≤ 2 , sem subescore individual >1), resposta clínica (redução do escore Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ a partir do *baseline*, com uma redução do subescore de sangramento retal ≥ 1 ponto ou um subescore com ≤ 1) e cicatrização da mucosa (subescore de endoscopia do escore Mayo de 0 ou 1). Já na manutenção (entre as semanas 48 e 54), os desfechos foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica sustentada (manutenção da resposta clínica e da remissão clínica tanto na terapia de indução quanto na de manutenção). Ainda, os desfechos de segurança avaliados foram os EAs graves e taxa de infecções.

Foram incluídos 14 artigos que reportaram 18 ECRs. Destes, o artigo conduzido por Sandborn *et al.*, 2017 (68) e que reportou os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain*, avaliou o citrato de tofacitinibe como terapia de indução e de manutenção. Para fins desta revisão, apenas as comparações com placebo, infliximabe 5 mg e vedolizumabe 300 mg serão descritas.

Na meta-análise em rede, a heterogeneidade foi considerada baixa em todas as variáveis avaliadas ($I^2 \geq 10\%$), não havendo também elementos que indicassem inconsistência no modelo (p -valor $< 0,05$).

Fase de indução

Na comparação direta, tanto citrato de tofacitinibe quanto infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para todos os desfechos de eficácia na indução (Tabela 22).

Tabela 22. Desfechos de indução na comparação direta com placebo. Trigo-Vicente, 2018. (59)

Intervenção	Remissão clínica	Resposta clínica	Cicatrização da mucosa
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia versus placebo	2,2 (1,2 a 4,5)	2,3 (1,1 a 4,6)	2,1 (1,3 a 3,5)
Infliximabe 5mg versus placebo	4,6 (3,1 a 7,0)	4,1 (3,0 a 5,8)	3,2 (2,3 a 4,5)
Vedolizumabe 300mg versus placebo	3,7 (1,8 a 8,9)	2,6 (1,7 a 4,1)	2,1 (1,3 a 3,5)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Na meta-análise em rede, citrato de tofacitinibe não diferiu estatisticamente do infliximabe e vedolizumabe nos desfechos remissão clínica e cicatrização da mucosa. Já na comparação indireta com o placebo, de forma concordante com a comparação direta, o citrato de tofacitinibe mostrou superioridade estatística (Tabela 23). Destaca-se que os autores não apresentaram resultados de comparações indiretas com citrato de tofacitinibe para o desfecho resposta clínica.

Tabela 23. Meta-análise em rede para desfechos de indução, segundo Trigo-Vicente *et al.*, 2018. (59)

Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia versus	OR (IC 95%)	
	Remissão clínica	Cicatrização da mucosa
Placebo	2,23 (1,23 a 4,43)	2,08 (1,29 a 3,53)
Infliximabe 5 mg	0,49 (0,23 a 1,08)	0,64 (0,36 a 1,2)
Vedolizumabe 300 mg	0,60 (0,21 a 1,63)	0,99 (0,51 a 1,97)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Fase de manutenção

Na comparação direta, tanto citrato de tofacitinibe quanto infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para todos os desfechos de eficácia, no tratamento de manutenção. Destaca-se que a chance de alcançar os desfechos de remissão clínica, remissão clínica sustentada e cicatrização da mucosa frente ao placebo com citrato de tofacitinibe foi maior que a de seus comparadores (Tabela 24).

Tabela 24. Desfechos de manutenção na comparação direta com placebo, segundo Trigo-Vicente *et al.*, 2018. (59)

Intervenção	Remissão clínica OR (IC 95%)	Remissão clínica sustentada OR (IC 95%)	Cicatrização da mucosa OR (IC 95%)
Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia versus placebo	5,5 (3,3 a 9,6)	6,6 (3,3 a 14,0)	5,6 (3,5 a 9,6)
Infliximabe 5mg versus placebo	2,7 (1,5 a 5,1)	3,6 (1,6 a 9,1)	3,8 (2,1 a 7,0)
Vedolizumabe 300mg versus placebo	3,8 (2,1 a 7,2)	2,7 (1,3 a 6,1)	4,3 (2,5 a 7,8)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Na meta-análise em rede, citrato de tofacitinibe não diferiu estatisticamente do infliximabe e vedolizumabe nos desfechos de manutenção da remissão clínica, remissão clínica sustentada e cicatrização da mucosa. Já na comparação indireta com o placebo, de forma concordante com a comparação direta, o citrato de tofacitinibe mostrou superioridade estatística (Tabela 25). Apesar da ausência de significância estatística frente aos comparadores ativos, o citrato de tofacitinibe foi classificado como o melhor tratamento em 88%, 66,7% e 80,4% das simulações Bayesianas para os desfechos remissão clínica, cicatrização a mucosa e remissão clínica sustentada, respectivamente.

Tabela 25. Meta-análise em rede para desfechos de manutenção, segundo Trigo-Vicente *et al.*, 2018. (59)

Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia versus	OR (IC 95%)		
	Remissão clínica	Remissão clínica sustentada	Cicatrização da mucosa
Placebo	5,51 (3,31 a 9,56)	6,56 (3,35 a 14,14)	5,62 (3,51 a 9,57)
Infliximabe 5 mg	2,03 (0,90 a 4,59)	1,82 (0,58 a 5,54)	1,48 (0,68 a 3,22)
Vedolizumabe 300 mg	1,44 (0,64 a 3,23)	2,41 (0,85 a 6,99)	1,30 (0,61 a 2,82)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Segurança

As análises de segurança foram conduzidas apenas no cenário de tratamento de manutenção. Isto se deu pois o período de seguimento dos estudos de indução é considerado curto para análise de segurança de doenças crônicas, como é o caso da RCU. Ainda, a heterogeneidade foi considerada muito baixa, com $I^2 \leq 2\%$, não sendo possível calcular a inconsistência, dada a ausência de *loops* de comparação fechados.

Na comparação direta, tanto citrato de tofacitinibe quanto vedolizumabe apresentaram risco significativamente maior de infecção em relação ao placebo. Entretanto, para o desfecho EAs graves, não foram observadas diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe frente ao placebo (Tabela 26).

Tabela 26. Desfechos de segurança na comparação direta com placebo. Trigo-Vicente *et al.*, 2018. (59)

Intervenção	OR (IC 95%)	
	Taxa de infecção	EAs graves
Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia versus placebo	2,1 (1,3 a 3,2)	0,84 (0,36 a 1,9)
Infliximabe 5mg versus placebo	1,2 (0,76 a 2,0)	0,75 (0,42 a 1,3)
Vedolizumabe 300mg versus placebo	1,7 (1,1 a 2,9)	1,4 (0,54 a 3,4)

EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Na comparação indireta por meta-análise em rede, observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe foi significativamente maior apenas na comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe e vedolizumabe. Ainda para o desfecho EAs graves, não foram observadas diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe e os respectivos comparadores (Tabela 27).

Tabela 27. Meta-análise em rede para desfechos de segurança, segundo Trigo-Vicente *et al.*, 2018. (59)

Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia versus	OR (IC 95%)	
	Taxa de infecção	EAs graves
Placebo	2,08 (1,34 a 3,20)	0,84 (0,36 a 1,93)
Infliximabe 5mg	1,69 (0,88 a 3,24)	1,12 (0,41 a 3,12)
Vedolizumabe 300 mg	1,19 (0,61 a 2,33)	0,62 (0,18 a 2,10)

EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam presença de significância estatística.

Com base nestes achados, os autores concluíram que tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção, citrato de tofacitinibe é significativamente superior ao placebo, não diferindo significativamente do infliximabe e vedolizumabe. Destaca-se que para os desfechos de manutenção, o citrato de tofacitinibe foi o tratamento que apresentou maiores diferenças favoráveis em relação ao placebo, apresentando melhor posição em todos os desfechos em relação aos comparadores ativos. Ainda, em relação à segurança, os autores destacaram que os tratamentos foram, de forma geral, bem tolerados.

Análises do estudo OCTAVE

Sandborn et al., 2017 (68)

Sandborn *et al.*, 2017, (68) reportaram os dados de três ECRs, duplo cegos, controlados por placebo de fase III, dois que investigaram o citrato de tofacitinibe como terapia de indução (OCTAVE *Induction* 1 e 2) e um que investigou o citrato de tofacitinibe como terapia de manutenção (OCTAVE *Sustain*).

Nos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 foram considerados elegíveis pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado de RCU por pelo menos quatro meses, que apresentassem a doença ativa com classificação moderada a grave (escore Mayo entre 6-12, com subescore de sangramento retal de 1 a 3 e subescore endoscópico de 2 ou 3) e falha ao tratamento ou ocorrência de eventos adversos intoleráveis com pelo menos uma das seguintes terapias: glicocorticoides orais ou intravenosos, AZA, 6-MP, infliximabe ou adalimumabe. Os participantes poderiam usar, concomitantemente, corticoides orais (na dose máxima de 25mg/dia) e aminossalicilatos orais em doses estáveis ao longo do estudo.

Os pacientes foram randomizados na proporção 4:1, com estratificação de acordo com tratamento prévio com anti-TNF, uso de glicocorticoides no *baseline* e região geográfica, para administração de citrato de tofacitinibe 10 mg ou placebo por via oral duas vezes ao dia por oito semanas.

O desfecho primário avaliado foi a remissão em oito semanas com base no escore de Mayo (escore total ≤ 2 , com nenhum subescore > 1 e subescore de sangramento retal de 0). Foi considerado como desfecho secundário, a cicatrização da mucosa intestinal em oito semanas (escore Mayo total ≤ 2 , com nenhum subescore > 1 e subescore de sangramento retal de 0).

O OCTAVE *Sustain* considerou elegíveis pacientes que completaram os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e apresentaram reposta clínica durante o período de indução. A resposta clínica foi definida como uma diminuição do *baseline* dos valores do tratamento de indução no escore de Mayo de pelo menos 3 pontos, com uma diminuição no subescore de sangramento retal de pelo menos 1 ponto ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1:1 com estratificação de acordo com o braço de tratamento do estudo de indução e estado de remissão no início do estudo de manutenção. Pacientes receberam citrato de tofacitinibe 5mg duas vezes ao dia por 52 semanas, citrato de tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia por 52 semanas ou placebo via oral, duas vezes ao dia por 52 semanas.

No OCTAVE *Sustain* o desfecho primário avaliado foi a remissão em 52 semanas, sendo que os desfechos secundários foram a cicatrização da mucosa intestinal em 52 semanas e a remissão livre de corticoides, tanto na semana 24 quanto na semana 52 de tratamento (ou seja, sem uso de corticoides por 4 semanas ou mais entre os pacientes que estavam em remissão no *baseline* desse estudo).

No estudo OCTAVE *Induction 1* foram randomizados 122 pacientes para o grupo placebo e 476 para citrato de tofacitinibe; no estudo OCTAVE *Induction 2*, foram 112 pacientes para o grupo placebo e 429 para grupo citrato de tofacitinibe. Já no estudo OCTAVE *Sustain*, foram randomizados 198 pacientes para o grupo placebo, 198 para o grupo citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia e 197 para o grupo citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia. No estudo OCTAVE *Sustain*, 88% dos pacientes haviam recebido citrato de tofacitinibe durante o estudo de indução e 30% estavam em remissão no início deste estudo.

As características no *baseline* foram similares entre os grupos, exceto para as variáveis gênero no estudo OCTAVE 2 e tabagismo no estudo OCTAVE *Sustain*. Na Tabela 28, a seguir, estão apresentadas as proporções de pacientes em cada grupo que falharam previamente aos tratamentos com anti-TNF, glicocorticoides e imunossupressores.

Tabela 28. Exposição e falha a tratamentos prévios no baseline no estudo conduzido por Sandborn *et al.*, 2017. (68)

Desfechos	OCTAVE <i>Induction 1</i>		OCTAVE <i>Induction 2</i>		OCTAVE <i>Sustain</i>		
	Placebo (N=122)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=476)	Placebo (N=112)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=429)	Placebo (N=198)	Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia (N=198)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=197)
Tratamento prévio com anti-TNF – n (%)¹	65 (53,3%)	254 (53,4%)	65 (58,0%)	234 (54,5%)	92 (46,5%)	90 (45,5%)	101 (51,3%)
Falha ao tratamento prévio – n (%)^{1,2}							
Anti-TNF	64 (52,5%)	243 (51,1%)	60 (53,6%)	222 (51,7%)	89 (44,9%)	83 (41,9%)	93 (47,2%)
Glicocorticoides	98 (80,3%)	350 (73,5%)	83 (74,1%)	303 (70,6%)	151 (76,3%)	145 (73,2%)	149 (75,6%)
Imunossupressores	83 (68,0%)	360 (75,6%)	75 (67,0%)	301 (70,2%)	129 (65,2%)	143 (72,2%)	141 (71,6%)

TNF: Fator de necrose tumoral. ¹ Para o estudo OCTAVE *Sustain* foram considerados dados da visita basal obtidos na entrada dos estudos de indução. ² Falha ao tratamento foi determinada pelo investigador.

Para fins didáticos e considerando os desenhos dos estudos, abaixo, os resultados estão separados por “fase de indução”, “fase de manutenção” e segurança.

Fase de indução

No estudo OCTAVE *Induction 1*, a remissão em oito semanas ocorreu em 18,5% dos pacientes do grupo citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 8,2% dos pacientes do grupo placebo (p-valor=0,007), com uma diferença percentual de 10,3 pontos (IC 95%: 4,3 a 16,3). De forma similar, no estudo OCTAVE *Induction 2*, a proporção de pacientes com remissão em oito semanas também foi significativamente maior no grupo citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (16,6%) do que no grupo placebo (3,6%; p-valor <0,001), com diferença de 13,0% entre os grupos (IC 95%: 8,1 a 17,9) (Figura 2).

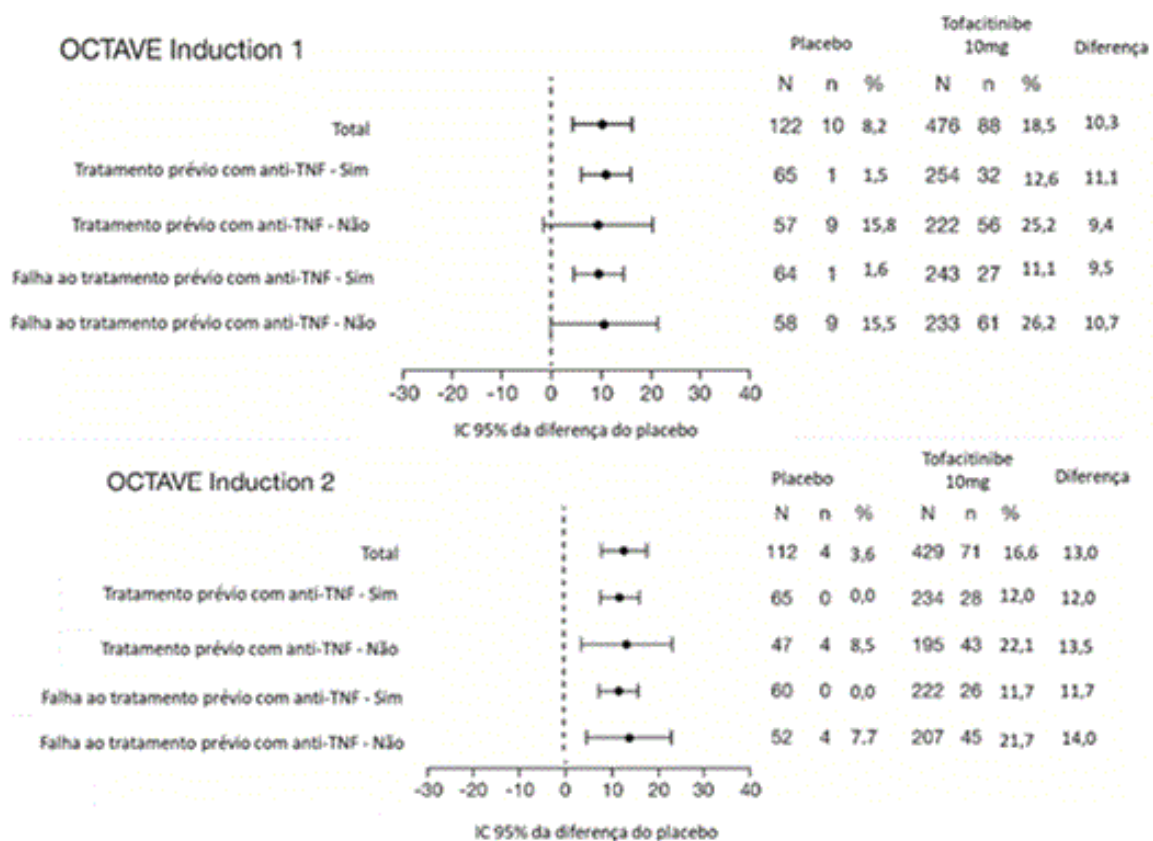


Figura 2. Análise de subgrupos para o desfecho remissão em oito semanas, adaptado de Sandborn *et al.*, 2017. (68)

Em ambos os estudos de indução OCTAVE 1 e 2, a cicatrização da mucosa em oito semanas foi significativamente maior entre os pacientes que receberam citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (31,3% e 28,4%, respectivamente) que entre os pacientes tratados com placebo (15,6% e 11,6%, respectivamente) (p-valor<0,001 para as duas comparações). Novamente, o efeito do tratamento foi similar entre pacientes previamente tratados com anti-TNF e os que não receberam. A Tabela 29 apresenta os resultados dos principais desfechos do estudo.

Tabela 29. Desfechos e resultados de eficácia do citrato de tofacitinibe a partir dos estudos OCTAVE *Induction 1* e 2, adaptado de Sandborn *et al.*, 2017. (68)

Desfechos	OCTAVE <i>Induction 1</i>				OCTAVE <i>Induction 2</i>			
	Placebo (N=122)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=476)	Diferença em pontos percentuais (IC 95%)	p-valor	Placebo (N=112)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=429)	Diferença em pontos percentuais (IC 95%)	p-valor
De acordo com o escore Mayo¹								
Remissão em 8 semanas – N (%)	10 (8,2)	88 (18,5)	10,3 (4,3 a 16,3)	0,007	4 (3,6)	71 (16,6)	13,0 (8,1 a 17,9)	<0,001
Cicatrização da mucosa em 8 semanas – N (%)	19 (15,6)	149 (31,3)	15,7 (8,1 a 23,4)	<0,001	13 (11,6)	122 (28,4)	16,8 (9,5 a 24,1)	<0,001
Resposta clínica em 8 semanas – N (%)	40 (32,8)	285 (59,9)	27,1 (17,7 a 36,5)	<0,001	32 (28,6)	236 (55,0)	26,4 (16,8 a 36,0)	<0,001
Remissão clínica em 8 semanas – N (%)	10 (8,2)	88 (18,5)	10,3 (4,3 a 16,3)	0,007	4 (3,6)	72 (16,8)	13,2 (8,3 a 18,1)	<0,001
Remissão endoscópica em 8 semanas – N (%)	2 (1,6)	32 (6,7)	5,1 (1,9 a 8,3)	0,04	2 (1,8)	30 (7,0)	5,2 (1,8 a 8,6)	0,04
Remissão sintomática em 8 semanas – N (%)	7 (5,7)	56 (11,8)	6,0 (1,0 a 11,1)	0,06	3 (2,7)	46 (10,7)	8,0 (3,9 a 12,2)	0,009
Remissão profunda em 8 semanas – N (%)	0	31 (6,5)	6,5 (4,3 a 8,7)	0,004	2 (1,8)	22 (5,1)	3,3 (0,1 a 6,6)	0,14
Varição a partir da visita basal no escore Mayo total – N (%) ²	-1,8±0,3	-3,8±0,1	-1,9 (-2,5 a -1,4)	<0,001	-2,1±0,3	-3,7±0,1	-1,6 (-2,2 a -1,0)	<0,001
De acordo com escore IBDQ³								
Remissão em quatro semanas – N (%)	42 (34,4)	233 (48,9)	14,5 (5,0 a 24,1)	0,004	28 (25,0)	178 (41,5)	16,5 (7,2 a 25,8)	0,002
Remissão em 8 semanas – N (%)	46 (37,7)	250 (52,5)	14,8 (5,1 a 24,5)	0,004	29 (25,9)	212 (49,4)	23,5 (14,1 a 32,9)	<0,001
Resposta ao tratamento em quatro semanas – N (%)	63 (51,6)	342 (71,8)	20,2 (10,5 a 30,0)	<0,001	57 (50,9)	309 (72,0)	21,1 (10,9 a 31,3)	<0,001
Resposta ao tratamento em 8 semanas – N (%)	67 (54,9)	333 (70,0)	15,0 (5,3 a 24,8)	0,001	56 (50,0)	315 (73,4)	23,4 (13,3 a 33,6)	<0,001

IC: intervalo de confiança. ¹ O escore Mayo varia de 0-12 pontos, com maiores valores indicando doença mais grave. ² Valores indicados pelo sinal ± são médias dos mínimos quadrados ± erro padrão. ³ O escore *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) varia de 32-224 pontos, com maiores valores representando melhor qualidade de vida. Um escore ≥170 indica remissão, e uma variação de pelo menos 16 pontos ou mais a partir do *baseline* é indicativo de resposta ao tratamento.

Fase de manutenção

No estudo OCTAVE *Sustain*, a proporção de pacientes com remissão em 52 semanas foi significativamente maior nos grupos citrato de tofacitinibe (5 mg 2x/dia: 34,3%; 10 mg 2x/dia: 40,6%) que no grupo placebo (11,1%; p-valor <0,001 para as duas comparações com o placebo). A diferença entre citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia e placebo foi de 23,2% (IC 95%: 15,3 a 31,2), e a diferença entre citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia e placebo foi de 29,5% (IC 95%: 21,4 a 37,6).

De forma similar, o citrato de tofacitinibe nas doses de 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia apresentou resultados significativamente melhores que o placebo para todos os desfechos secundários em 52 semanas, incluindo os desfechos-chave cicatrização da mucosa, remissão sustentada e remissão livre de glicocorticoides (Tabela 30).

Tabela 30. Desfechos e resultados de eficácia do citrato de tofacitinibe a partir do estudo OCTAVE Sustain, adaptado de Sandborn *et al.*, 2017. (68)

Desfechos	OCTAVE Sustain						
	Placebo (N=198)	Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia (N=198)	Diferença <i>versus</i> placebo-% (IC 95%)	p-valor	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=197)	Diferença <i>versus</i> placebo-% (IC 95%)	p-valor
De acordo com o escore Mayo¹							
Remissão em 52 semanas – N (%)	22 (11,1)	68 (34,3)	23,2 (15,3 a 31,2)	<0,001	80 (40,6)	29,5 (21,4 a 37,6)	<0,001
Remissão sustentada - N (%)	10 (5,1)	44 (22,2)	17,2 (10,6 a 23,7)	<0,001	50 (25,4)	20,3 (13,5 a 27,1)	<0,001
Remissão na semana 52 em pacientes em remissão no <i>baseline</i> – n/N total (%)	6/59 (10,2)	30/65 (46,2)	36,0 (21,6 a 50,3)	<0,001	31/55 (56,4)	46,2 (31,0 a 61,4)	<0,001
Remissão sustentada em pacientes em remissão no <i>baseline</i> – n/N total (%)	3/59 (5,1)	24/65 (36,9)	31,8 (18,8 a 44,8)	<0,001	26/55 (47,3)	42,2 (27,9 a 56,5)	<0,001
Remissão sustentada e livre de glicocorticoides em pacientes em remissão no <i>baseline</i> – n/N total (%)	3/59 (5,1)	23/65 (35,4)	30,3 (17,4 a 43,2)	<0,001	26/55 (47,3)	42,2 (27,9 a 56,5)	<0,001
Cicatrização da mucosa em 52 semanas – N (%)	26 (13,1)	74 (37,4)	24,2 (16,0 a 32,5)	<0,001	90 (45,7)	32,6 (24,2 a 41,0)	<0,001
Cicatrização da mucosa sustentada – N (%)	13 (6,6)	55 (27,8)	21,2 (14,1 a 28,3)	<0,001	65 (33,0)	26,4 (19,0 a 33,8)	<0,001
Cicatrização da mucosa em 52 semanas em pacientes com cicatrização da mucosa no <i>baseline</i> – n/N total (%)	12/101 (11,9)	44/105 (41,9)	30,0 (18,7 a 41,4)	<0,001	49/89 (55,1)	43,2 (31,1 a 55,3)	<0,001
Cicatrização da mucosa sustentada em pacientes com cicatrização da mucosa no <i>baseline</i> – n/N total (%)	9/101 (8,9)	35/105 (33,3)	24,4 (13,8 a 35,0)	<0,001	44/89 (49,4)	40,5 (28,7 a 52,3)	<0,001
Resposta clínica em 52 semanas – N (%)	40 (20,2)	102 (51,5)	27,8 (18,9 a 36,7)	<0,001	122 (61,9)	41,7 (32,9 a 50,5)	<0,001
Resposta clínica sustentada – N (%)	38 (19,2)	97 (49,0)	29,8 (20,9 a 38,7)	<0,001	117 (59,4)	40,2 (31,4 a 49,0)	<0,001
De acordo com escore IBDQ²							
Remissão em 52 semanas – N (%)	40 (20,2)	95 (48)	27,8 (18,9 a 36,7)	<0,001	113 (57,4)	37,2 (28,3 a 46,0)	<0,001
Resposta ao tratamento em 52 semanas – N (%)	43 (21,5)	102 (51,5)	29,8 (20,8 a 38,8)	<0,001	117 (59,4)	37,7 (28,7 a 46,6)	<0,001

IC: intervalo de confiança. ¹O escore Mayo varia de 0-12 pontos, com maiores valores indicando doença mais grave. Os desfechos foram considerados sustentados se ocorreram na semana 24 e 52 e foram considerados livres de glicocorticoides se ocorreram sem administrações desta classe de medicamentos por pelo menos quatro semanas antes da avaliação. ² O escore *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) varia de 32-224 pontos, com maiores valores representando melhor qualidade de vida. Um escore ≥ 170 indica remissão, e uma variação de pelo menos 16 pontos ou mais a partir do *baseline* é indicativo de resposta ao tratamento.

Segurança

A Tabela 31 resume os achados de segurança dos estudos OCTAVE *Induction 1 e 2* e OCTAVE *Sustain*. Apesar da frequência de eventos adversos ter sido similar entre os grupos em todos os estudos, a frequência de eventos adversos graves foi maior no grupo placebo nos três ensaios em comparação com o todas as doses de citrato de tofacitinibe. Em todos os estudos, a maioria das infecções foi considerada de gravidade leve ou moderada, sendo que não foram reportados casos de tuberculose nos três estudos.

Tabela 31. Desfechos e resultados de segurança do citrato de tofacitinibe a partir dos estudos conduzidos por Sandborn *et al.*, 2017. (68)

Desfechos	OCTAVE <i>Induction 1</i>		OCTAVE <i>Induction 2</i>		OCTAVE <i>Sustain</i>		
	Placebo (N=122)	Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=476)	Placebo (N=112)	Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=429)	Placebo (N=198)	Citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=198)	Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=196)
EAs – N (%)	73 (59,8)	269 (56,5)	59 (52,7)	232 (54,1)	149 (75,3)	143 (72,2)	156 (79,6)
EA graves – N (%)	5 (4,1)	16 (3,4)	9 (8,0)	18 (4,2)	13 (6,6)	10 (5,1)	11 (5,6)
EAs mais frequentes – N (%)¹							
Piora da RCU	5 (4,1)	11 (2,3)	6 (5,4)	13 (3,0)	71 (35,9)	36 (18,2)	29 (14,8)
Nasofaringite	9 (7,4)	34 (7,1)	4 (3,6)	21 (4,9)	11 (5,6)	19 (9,6)	27 (13,8)
Artralgia	6 (4,9)	14 (2,9)	6 (5,4)	11 (2,6)	19 (9,6)	17 (8,6)	17 (8,7)
Dor de cabeça	8 (6,6)	37 (7,8)	9 (8,0)	33 (7,7)	12 (6,1)	17 (8,6)	6 (3,1)
Infecções – N (%)							
Qualquer infecção	19 (15,6)	111 (23,3)	17 (15,2)	78 (18,2)	48 (24,2)	71 (35,9)	78 (39,8)
Infecção séria	0	6 (1,3)	0	1 (0,2)	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,5)
Herpes zoster	1 (0,8)	3 (0,6)	0	2 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,5)	10 (5,1)
EAs de interesse especial - N							
Perfuração do intestino²	0	1	1	0	0	0	0
Câncer, exceto câncer de pele não-melanoma³	0	0	0	0	1 ⁴	0	0
Câncer de pele não-melanoma³	0	1	0	1	1	0	3
Eventos cardiovascular³	0	2	0	2	0	1	1
EA que levaram à descontinuação⁵	2 (1,6)	18 (3,8)	8 (7,1)	17 (4,0)	37 (18,7)	18 (9,1)	19 (9,7)
Exames laboratoriais com resultados anormais – n/N total (%)⁶							
Colesterol total >1,3 x limite superior normal	11/122 (9,0)	80/471 (17,0)	6/111 (5,4)	73/424 (17,2)	16/198 (8,1)	54/198 (27,3)	44/195 (22,6)
Lipoproteína de baixa densidade >1,2 x limite superior normal	11/122 (9,0)	91/471 (19,3)	12/111 (10,8)	92/424 (21,7)	37/198 (18,7)	62/198 (31,3)	55/195 (28,2)
Lipoproteína de alta densidade <0,8 x limite inferior normal	2/122 (1,6)	6/471 (1,3)	1/111 (0,9)	7/424 (1,7)	12/198 (6,1)	9/198 (4,5)	3/195 (1,5)
Triglicerídeos >1,3 x limite superior normal	1/122 (0,8)	15/471 (3,2)	2/111 (1,8)	12/424 (2,8)	7/198 (3,5)	9/198 (4,5)	15/195 (7,7)
Creatina quinase >2 x limite superior normal	2/122 (1,6)	45/474 (9,5)	10/112 (8,9)	40/425 (9,4)	14/198 (7,1)	37/198 (18,7)	54/195 (27,7)
Adição ou aumento da dose de agente hipolipemiante – N (%)	0	4 (0,8)	1 (0,9)	2 (0,5)	3 (1,5)	2 (1,0)	8 (4,1)

EA: evento adverso; RCU: retocolite ulcerativa. ¹ As proporções dos quatro EAs mais frequentes no estudo OCTAVE *Sustain* foram listadas para os três estudos. ² Estes eventos foram determinados com base no termos do *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. ³ Este eventos foram determinados com base em adjudicação externa. ⁴ Câncer de mama ductal invasivo. ⁵ Estes dados incluem pacientes que descontinuaram o tratamento por piora da RCU. ⁶ Estão faltando os dados laboratoriais de alguns pacientes.

Os autores concluíram que em pacientes com RCU moderada a grave, o tratamento com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia apresentou maior eficácia que o tratamento com placebo para indução da remissão e cicatrização a mucosa. O tratamento de manutenção com citrato de tofacitinibe em doses de 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia também foi mais eficaz que o placebo para manutenção da remissão e da cicatrização da mucosa.

Panés et al., 2018 (69)

Panés *et al.*, 2018 (69) conduziram uma análise da QRVS a partir dos resultados dos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 (68) e do estudo OCTAVE *Sustain*. (68) O objetivo foi avaliar a QVRS dos pacientes que utilizaram citrato de tofacitinibe por meio dos questionários IBDQ e SF-36v2. Os detalhes metodológicos destes ECRs de fase III foram previamente publicados por Sandborn *et al.*, 2017. (68)

Nos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2, o tratamento com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia levou a aumentos significativos no escore médio total do IBDQ a partir do *baseline* em comparação com o placebo nas semanas quatro e oito (p-valor<0,004). Corroborando com estes achados, os quatro domínios do IBDQ apresentaram melhoras significativas com o uso de citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia frente ao uso de placebo (p-valor<0,0001) (Tabela 32).

Tabela 32. Variação do IBDQ nas semanas 8 e 52 de acordo com o uso de anti-TNF. Panés *et al.*, 2018. (69)

Variação média dos mínimos quadrados a partir do <i>baseline</i> (EP)	OCTAVE <i>Induction</i> 1 e 2		OCTAVE <i>Sustain</i>		
	Placebo	Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia	Placebo	Citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia	Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia
Tratamento prévio com anti-TNF					
Sim	N = 118 11,3 (2,3)	N = 459 27,1 (1,3)**	N = 24 -28,8 (4,0)	N = 45 -5,8 (3,2)**	N = 60 -3,6 (2,9)**
Não	N = 100 22,3 (2,5)	N = 388 33,6 (1,4)**	N = 30 -17,6 (3,6)	N = 67 -2,5 (2,6)*	N = 67 -1,4 (2,7)*

EP: erro padrão; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*. *p <0;01 ** p <0,0001 versus placebo

No estudo OCTAVE *Sustain*, a variação média do IBDQ total a partir do *baseline* foi significativamente melhor para os grupos citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia em comparação com o placebo (p-valor<0,0001) para todos os intervalos de tempo. A Figura 3 resume os achados para a variação do IBDQ total a partir do *baseline* para os três estudos ao longo do tempo.

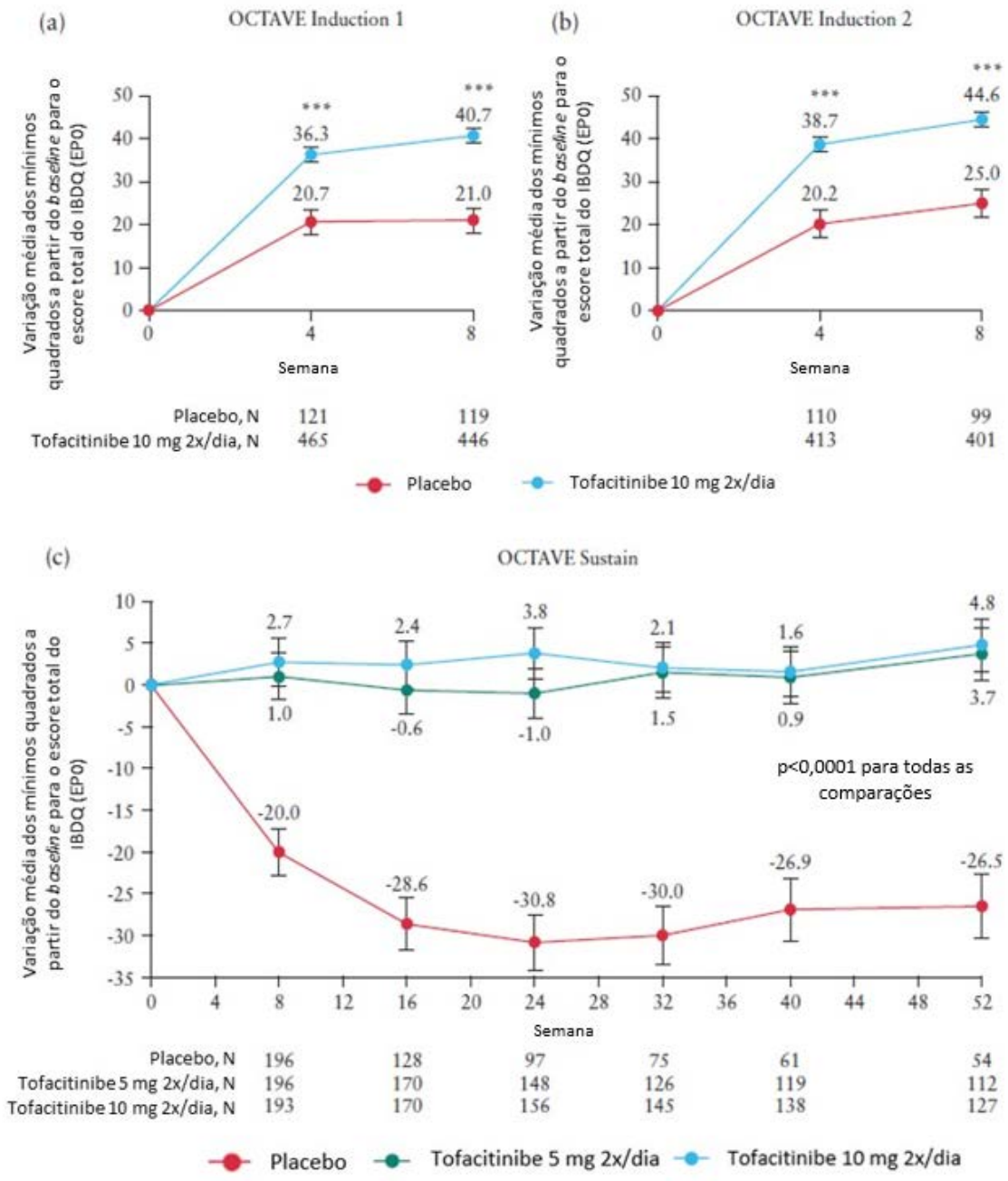


Figura 3. Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* para o IBDQ (a) OCTAVE *Induction 1* na semana 8, (b) OCTAVE *Induction 2* na semana 8, e (c) OCTAVE *Sustain* nas semanas 24 e 52, adaptado de Panés *et al.*, 2018. (69) EP: erro padrão; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*.

De forma similar ao instrumento de QVRS específico, os resultados para os componentes físico e mental do SF-36v2 foram significativamente melhores para o citrato de tofacitinibe do que para o placebo nos três estudos (Figura 4). O uso de citrato de tofacitinibe em comparação ao placebo levou a resultados melhores para todos os domínios do SF-36v2,

tanto na indução (estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2) quanto na manutenção (estudo OCTAVE *Sustain*).

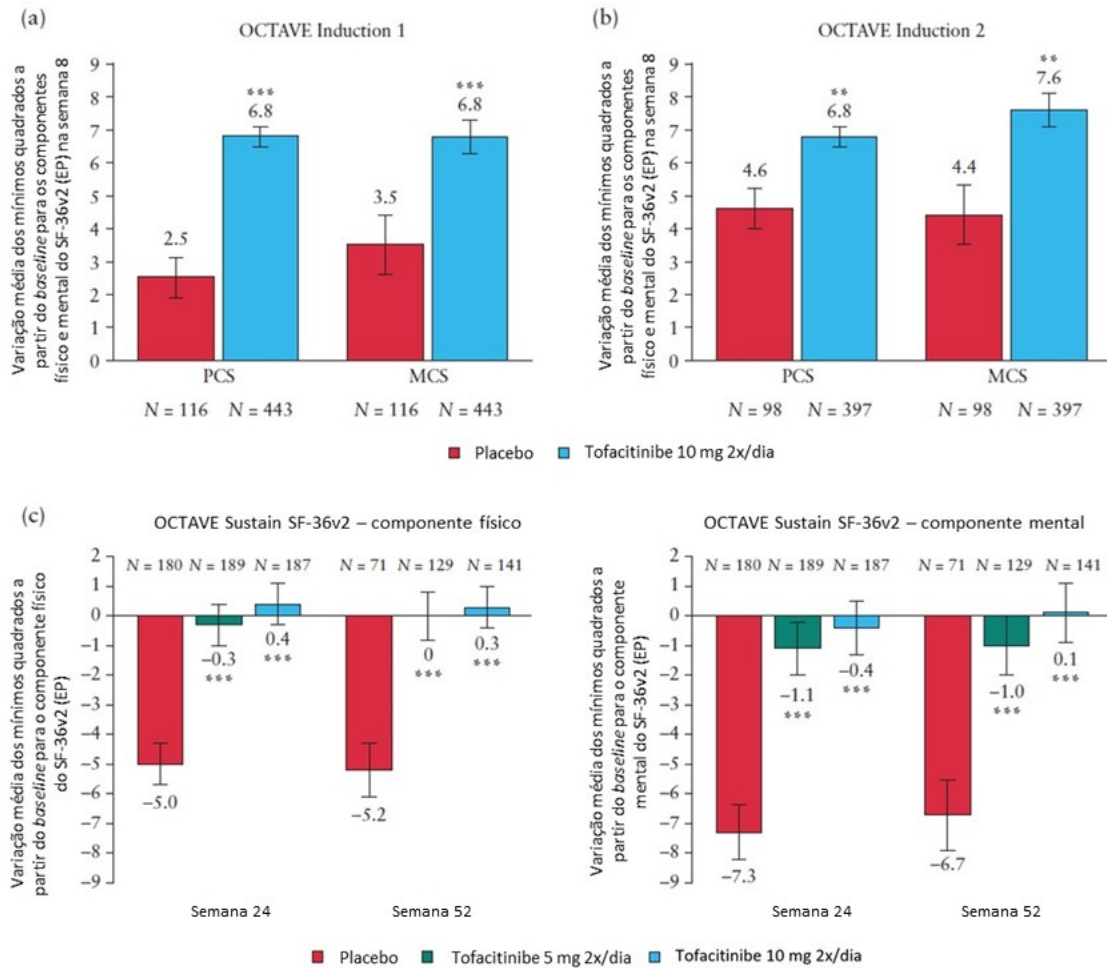


Figura 4. Variação média dos mínimos quadrados a partir do baseline para os componentes físico e mental do SF-36v2 para os estudos (a) OCTAVE *Induction* 1 na semana oito, (b) OCTAVE *Induction* 2 na semana oito, e (c) OCTAVE *Sustain* nas semanas 24 e 52, adaptado de Panés *et al.*, 2018. (69)

EP: erro padrão; SF-36v2: *Short Form-36v2® Health Survey*. **p-valor<0,01; ***p-valor<0,0001 versus placebo.

Os autores concluíram que o tratamento de indução com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia aumenta significativamente a QVRS em relação ao placebo em pacientes com RCU moderada a grave. De forma similar, o tratamento de manutenção com citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg ex/dia também apresentou melhores resultados de QVRS que o placebo, nesta população.

Sandborn et al., 2019 (70)

Sandborn *et al.*, 2019 (70) desenvolveram uma análise integrada dos ensaios clínicos conduzidos com o citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU com o objetivo de caracterizar o seu perfil de segurança. Assim, esta análise incluiu um estudo de fase II conduzido por Sandborn *et al.*, 2012, (72) os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain* (68) e um estudo de extensão aberto (OCTAVE Open; NCT01470612). Esse estudo teve como foco EAs de interesse especial: infecção séria, herpes zoster, infecções oportunistas, malignidades (exceto câncer de pele não-melanoma), câncer de pele não-melanoma, EAs cardiovasculares importantes e perfurações gastrointestinais. Nesta coorte geral, a duração do tratamento com citrato de tofacitinibe foi até 4,4 anos, com mediana de 1,4 ano (amplitude: 0,0 a 4,4) e com exposição de 1.612,8 pacientes-ano (PA).

Nas coortes de indução, as proporções de pacientes com EAs (placebo: 55,0%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 54,9%), EA graves (placebo: 6,4%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 3,8%) e descontinuação por causa de EAs (placebo: 5,0%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 3,8%) foram geralmente similares entre os grupos. Nestas coortes, os EAs mais frequentes foram cefaleia (6,7% dos pacientes do grupo placebo e 7,8% dos pacientes do grupo citrato de tofacitinibe) e nasofaringite (5,0% e 6,0% dos pacientes do grupo placebo e citrato de tofacitinibe, respectivamente). A Tabela 33 apresenta as proporções de EAs de interesse especial na coorte de indução.

Tabela 33. Proporções de EAs de interesse especial na coorte de indução, segundo Sandborn *et al.*, 2019. (70)

	Coorte de indução		
	Placebo (N=282)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=938)	Diferença <i>versus</i> placebo
	N (%) ¹	N (%) ¹	Pontos percentuais (IC 95%)
Infecção grave	0 (0,0)	8 (0,9)	0,9 (-0,4 a 1,7)
Herpes zoster	1 (0,4)	6 (0,6)	0,3 (-1,3 a 1,2)
Infecções oportunistas²	0 (0,0)	3 (0,3)	0,3 (-1,2 a 1,1)
Infecções oportunistas (exceto herpes zoster)²	0 (0,0)	1 (0,1)	0,1 (-1,4 a 0,7)
Malignidades (exceto câncer de pele não-melanoma)²	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 0,0)
Câncer de pele não-melanoma²	0 (0,0)	2 (0,2)	0,2 (-1,3 a 0,9)
EAs cardiovasculares importantes²	0 (0,0)	2 (0,2)	0,2 (-1,3 a 0,9)
Perfurações gastrointestinais²	1 (0,4)	1 (0,1)	-0,3 (-2,1 a 0,4)

EA: evento adverso. ¹ Para coorte de indução, os EAs de interesse especial foram avaliados com base nas proporções de pacientes com ≥ 1 evento. ² Dado adjudicado não inclui dados do estudo de fase II.

Na coorte de manutenção, as proporções de pacientes com EAs (placebo: 75,3%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 72,2%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 79,6%) e de pacientes com EA graves (placebo: 6,6%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 5,1%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 5,6%) foram similares entre os grupos, exceto por uma taxa de incidência numericamente maior de herpes-zoster entre pacientes que receberam citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia (2,1; IC 95%: 0,4 a 0,6) e estatisticamente maior entre pacientes que receberam citrato de tofacitinibe na dose de 10mg 2x/dia (6,6; IC 95%: 3,20 a 12,2) *versus* placebo (1,0; IC 95%: 0,0 a 5,4), sugerindo um risco de herpes-zoster dose-dependente. Os EAs mais frequentes nesta coorte foram nasofaringite (placebo: 5,6%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 9,6%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 13,8%) e piora da RCU (placebo: 35,9%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 18,2%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 14,8%). A Tabela 34 apresenta as taxas de incidência para a coorte de manutenção e para a coorte total.

Tabela 34. Taxas de incidência de eventos adversos de interesse especial na coorte de manutenção e na coorte total a partir dos resultados do estudo conduzido por Sandborn *et al.*, 2019. (70)

	Coorte de manutenção			Todas as coortes ²
	Placebo (N=198)	Citrato de tofacitinibe 5 mg (N=198)	Citrato de tofacitinibe 10 mg (N=196)	Citrato de tofacitinibe (N=1157)
	N (%) TI (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)
Infecção séria	2 (1,0) 1,9 (0,2 a 7,0)	2 (1,0) 1,4 (0,2 a 4,9)	1 (0,5) 0,6 (0,0 a 3,5)	33 (2,9) 2,0 (1,4 a 2,8)
Herpes zoster	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	3 (1,5) 2,1 (0,4 a 6,0)	10 (5,1) 6,6 (3,2 a 12,2)	65 (5,6) 4,1 (3,1 a 5,2)
Infecções oportunistas¹	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	2 (1,0) 1,4 (0,2 a 4,9)	4 (2,0) 2,6 (0,7 a 6,7)	21 (1,9) 1,3 (0,8 a 2,0)
Infecções oportunistas (exceto herpes zoster)¹	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 3,6)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,4)	4 (0,4) 0,2 (0,1 a 0,6)
Malignidades (exceto câncer de pele não-melanoma)¹	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,4)	11 (1,0) 0,7 (0,3 a 1,2)
Câncer de pele não-melanoma¹	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	3 (1,5) 1,9 (0,4–5,6)	11 (1,0) 0,7 (0,3 a 1,2)
EAs cardiovasculares importantes¹	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 3,6)	1 (0,5) 0,7 (0,0 a 3,8)	1 (0,5) 0,6 (0,0 a 3,5)	4 (0,4) 0,2 (0,1 a 0,6)
Perfurações gastrointestinais¹	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,4)	3 (0,3) 0,2 (0,0 a 0,5)

EA: evento adverso; TI: taxa de incidência; IC: intervalo de confiança. ¹ Dado adjudicado não inclui dados do estudo de fase II; ²coorte de indução + manutenção + extensão aberta.

Ocorreram quatro mortes durante todo o programa com o citrato de tofacitinibe. Um paciente em tratamento com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia morreu por aneurisma

dissecante da aorta durante o estudo OCTAVE *Induction* 1. Três pacientes tratados com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia morreram durante o estudo OCTAVE Open. As causas da morte foram angiosarcoma hepático, leucemia mieloide aguda e embolia pulmonar em um contexto de colangiocarcinoma com metástase para o peritônio. Taxa de incidência para mortes na coorte total foi de 0,2 paciente com evento por 100 pacientes-anos (PA) de exposição (IC 95%: 0,1 a 0,6).

Os autores concluíram que o perfil de segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento de RCU durante o programa de desenvolvimento clínico foi manejável. Os achados desta análise suportam o uso a longo prazo de citrato de tofacitinibe nas doses 5 mg 2x/dia e 10 mg 2x/dia em pacientes com RCU ativa moderada a grave.

Tabela 35. Resumo das características metodológicas dos estudos incluídos.

Autor, data	Países	Desenho	População	Intervenção e comparadores	Desfechos principais	Limitações
Trigo-Vicente, 2018 (59)	Não se aplica	Revisão sistemática com meta-análise	ECRs de fase II e III conduzidos em pacientes adultos, com RCU moderada a grave e <i>naïves</i> de tratamento com biológicos.	Citrato de tofacitinibe 10 mg, infliximabe 5 mg, vedolizumabe 300 mg e placebo ¹	Remissão clínica, resposta clínica, cicatrização a mucosa, remissão clínica sustentada e segurança	Alguns estudos incluídos usaram métodos de re-randomização na fase de manutenção, o que pode ter aumentado a incerteza dos achados.
Paschos, 2018 (58)	Não se aplica	Revisão sistemática com meta-análise	ECRs de fase II e III conduzidos em adultos com RCU moderada a grave, e que avaliaram as intervenções infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, citrato de tofacitinibe ou placebo tanto na indução quanto na manutenção.	Citrato de tofacitinibe 5 mg e 10 mg infliximabe 5 mg, vedolizumabe 300 mg e placebo ¹	Varição da diferença média dos escores de qualidade de vida, proporção de pacientes que alcançaram melhora clinicamente importante em escores de qualidade de vida e proporção de pacientes com escore IBDQ total ≥ 170 pontos (remissão IBDQ)	Baixo número de artigos <i>head-to-head</i> e ausência de análise por exposição prévia a anti-TNF, dado que os ECRs não reportam dados de QVRS por este tipo de característica.
Singh, 2020 (57)	Não se aplica	Revisão sistemática com meta-análise	ECRs de fase II e III conduzidos em pacientes adultos com RCU moderada a grave, <i>naïves</i> de tratamento com biológicos ou com exposição prévia a anti-TNF, e que consideraram como intervenção infliximabe, golimumabe, adalimumabe, vedolizumabe, citrato de tofacitinibe, ustekinumabe por pelo menos 14 dias de tratamento.	Citrato de tofacitinibe 5 mg e 10 mg infliximabe 5 mg, vedolizumabe 300 mg e placebo ¹	Indução da remissão clínica e da melhora endoscópica, manutenção da remissão clínica e melhora endoscópica e segurança	Foram conduzidas duas análises na fase de manutenção, uma com estudos que utilizaram re-randomização e outra com estudos que não usaram este método. Com isso, não foi possível realizar comparações indiretas entre citrato de tofacitinibe e infliximabe. Ainda, houve diferença entre os períodos considerados como fase de indução nos ECRs (variando de 6 a 14 semanas).
Sandborn, 2017 (68)	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Colômbia, Croácia, República Checa, Dinamarca, Estônia, França, Alemanha, Hungria, Israel, Itália, Coreia do Sul, Japão, Letônia, Holanda, Nova Zelândia, Polônia, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, África do Sul, Espanha, Taiwan, Ucrânia, e Reino Unido	ECR, duplo cegos, controlados por placebo de fase III	Estudos OCTAVE <i>Induction</i> 1 e 2: Pacientes adultos, com RCU ativa moderada a grave, com falha ao tratamento ou EAs inaceitáveis com glicocorticoides orais ou intravenosos, AZA, 6-MP, infliximabe ou adalimumabe. Estudo OCTAVE <i>Sustain</i> : Pacientes que completaram os estudos OCTAVE <i>Induction</i> 1 e 2 e apresentaram reposta clínica durante o período de indução.	Citrato de tofacitinibe 5mg ou 10mg Placebo	Remissão e cicatrização da mucosa em oito e 52 semanas e segurança	Os estudos de indução não são capazes de detectar EAs de baixa ocorrência. Já o estudo de manutenção foi conduzido apenas em pacientes que apresentaram resposta clínica durante os estudos de indução, excluído aqueles sem esta resposta em oito semanas. Ainda, o sigilo da alocação não foi claramente discriminado no texto e a proporção de pacientes que descontinuaram os tratamentos foi elevada.
Panés, 2017 (69)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)	Citrato de tofacitinibe 5mg ou 10mg	QVRS segundo IBDQ e SF-36	O estudo de manutenção foi conduzido apenas em pacientes que apresentaram resposta clínica durante os estudos de

Autor, data	Países	Desenho	População	Intervenção e comparadores	Desfechos principais	Limitações
				Placebo		indução, excluído aqueles sem esta resposta em oito semanas.
Sandborn, 2019 (70)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68) + Chile, México e Suécia ²	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68) ³ e ECR de fase 2	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68) ³	Citrato de tofacitinibe 5mg ou 10mg Placebo	Segurança	Relativa baixa exposição ao tratamento com citrato de tofacitinibe, e uso de doses diferentes que não permitiram a avaliação clara da relação dose-resposta dos EAs.

ECR: ensaio clínico randomizado; AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; TNF: fator de necrose tumoral; RCU: retocolite ulcerativa; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EAs: eventos adversos; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*. ¹ Para fins desta revisão, apenas resultados de citrato de tofacitinibe *versus* placebo, infliximabe e vedolizumabe serão descritos. ²Dados do estudo de fase 2. ³ Apenas dados dos estudos de indução OCTAVE *Induction 1* e 2.

4.5.2 Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos.

As Tabelas 36, 37, 38, 39 e 40 mostram a síntese dos resultados de eficácia e segurança do uso de citrato de tofacitinibe no tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos, na comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo.

Síntese dos resultados de eficácia e segurança de citrato de tofacitinibe *versus* placebo.

Tabela 36. Síntese dos resultados de eficácia do uso de citrato de tofacitinibe em comparação com placebo nas fases de indução e manutenção, independente da exposição prévia a anti-TNF.

Intervenção	Fase	Remissão Diferença (IC 95%)	Cicatrização da mucosa Diferença (IC 95%)	Fonte
Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia	Indução	10,3% (4,3 a 16,3); p-valor=0,007	15,7% (8,1 a 23,4); p-valor<0,001	OCTAVE <i>Induction 1</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
		13,0% (8,1 a 17,9); p-valor<0,001	16,8% (9,5 a 24,1); p-valor<0,001	OCTAVE <i>Induction 2</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	Manutenção	29,5% (21,4 a 37,6); p-valor<0,001	32,6% (24,2 a 41,0); p-valor<0,001	OCTAVE <i>Sustain</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
Citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia	Manutenção	23,2% (15,3 a 31,2); p-valor<0,001	24,2% (16,0 a 32,5); p-valor<0,001	OCTAVE <i>Sustain</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)

IC: intervalo de confiança.

Tabela 37. Síntese dos resultados de remissão na indução com o uso de citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia em comparação com placebo, de acordo com a exposição prévia à anti-TNF.

Com tratamento prévio com anti-TNF Diferença	Sem tratamento prévio com anti-TNF Diferença	Com falha a tratamento prévio com anti-TNF Diferença	Sem falha a tratamento prévio com anti-TNF Diferença	Fonte
11,1%	9,4%	9,5%	10,7%	OCTAVE <i>Induction 1</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
12,0%	13,5%	11,7%	14,0%	OCTAVE <i>Induction 2</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)

Tabela 38. Síntese dos resultados de segurança do uso de citrato de tofacitinibe em comparação com placebo nas fases de indução e manutenção.

Intervenção	Placebo	Citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia	Citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia	Fonte
Eventos adversos	59,8%	56,5%	-	OCTAVE <i>Induction 1</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	52,7%	54,1%	-	OCTAVE <i>Induction 2</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	75,3%	79,6%	72,2%	OCTAVE <i>Sustain</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
Eventos adversos graves	4,1%	3,4%	-	OCTAVE <i>Induction 1</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	8,0%	4,2%	-	OCTAVE <i>Induction 2</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	6,6%	5,6%	5,1%	OCTAVE <i>Sustain</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
Qualquer infecção	15,6%	23,3%	-	OCTAVE <i>Induction 1</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	15,2%	18,2%	-	OCTAVE <i>Induction 2</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)
	24,2%	39,8%	35,9%	OCTAVE <i>Sustain</i> - Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68)

Síntese dos resultados de eficácia e segurança da comparação indireta entre citrato de tofacitinibe *versus* infliximabe e vedolizumabe.

Tabela 39. Síntese dos resultados de eficácia do uso de citrato de tofacitinibe em comparação indireta com infliximabe e vedolizumabe por fase de tratamento e exposição à tratamento prévio.

População	Fase	Intervenção	Comparador	Remissão clínica OR (IC 95%)	Cicatrização da mucosa OR (IC 95%)	Remissão clínica sustentada OR (IC 95%)	Fonte
Não respondedores ao tratamento convencional	Indução	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia	Infliximabe 5 mg	0,49 (0,23 a 1,08)	0,64 (0,36 a 1,2)	-	Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018 (59)
			Vedolizumabe 300 mg	0,52 (0,24 a 1,12)	0,61 (0,34 a 1,11)	-	Singh <i>et al.</i> , 2020 (57)
				0,60 (0,21 a 1,63)	0,99 (0,51 a 1,97)	-	Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018 (59)
			Manutenção	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia	Infliximabe 5 mg	0,84 (0,39 a 1,82)	0,80 (0,4 a 1,62)
	Vedolizumabe 300 mg	2,03 (0,90 a 4,59)			1,48 (0,68 a 3,22)	1,82 (0,58 a 5,54)	Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018 (59)
	Independente da exposição prévia à biológicos	Manutenção	Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia	Vedolizumabe 300 mg	1,44 (0,64 a 3,23)	1,30 (0,61 a 2,82)	2,41 (0,85 a 6,99)
Vedolizumabe 300 mg				0,97 (0,03 a 28,68)	0,77 (0,08 a 7,72)	-	Singh <i>et al.</i> , 2020 (57)
			Vedolizumabe 300 mg	1,26 (0,04 a 37,14)	1,08 (0,11 a 10,88)	-	Singh <i>et al.</i> , 2020 (57)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 40. Síntese dos resultados de segurança do uso de citrato de tofacitinibe em comparação indireta com infliximabe e vedolizumabe por exposição a tratamento prévio.

População	Intervenção	Comparador	Infecção OR (IC 95%)	EAs graves OR (IC 95%)	Fonte
Não respondedores ao tratamento convencional	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia	Infliximabe 5 mg	1,69 (0,88 a 3,24)	1,12 (0,41 a 3,12)	Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018 (59)
		Vedolizumabe 300 mg	1,19 (0,61 a 2,33)	0,62 (0,18 a 2,10)	Trigo-Vicente <i>et al.</i> , 2018 (59)
Independente da exposição prévia a biológicos	Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia	Infliximabe 5 mg	1,15 (0,58 a 2,14)	1,43 (0,80 a 2,55)	Singh <i>et al.</i> , 2020 (57)
		Vedolizumabe 300 mg	1,78 (1,02 a 3,09)	1,03 (0,39 a 2,71)	Singh <i>et al.</i> , 2020 (57)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

4.6 Considerações sobre as evidências

As evidências sistematizadas neste relatório têm o objetivo de avaliar, comparativamente, a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe em relação ao infliximabe, vedolizumabe e placebo em pacientes com RCU moderada a grave que falharam ao tratamento prévio com medicamentos convencionais. Na comparação do citrato de tofacitinibe com os biológicos, as evidências atualmente disponíveis e apresentadas anteriormente são oriundas de meta-análises indiretas devido à ausência de estudos desenhados para comparar, diretamente, estes medicamentos, de maior interesse no contexto do SUS. Apesar de serem as melhores evidências disponíveis, as comparações indiretas podem limitar a qualidade de tais evidências, mas no contexto em questão, podem contribuir para a melhor tomada de decisão do Ministério da Saúde. Cumpre informar que, conforme o relatório final nº 480/2019, (73) as evidências indiretas foram a principal fonte de informação utilizada pela CONITEC para a recomendação de incorporação dos dois medicamentos biológicos para tratamento da RCU.

Tanto nas comparações diretas quanto nas indiretas, citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe se mostraram superiores ao placebo nos desfechos de eficácia avaliados, tanto na fase de indução quanto na manutenção. Nas comparações indiretas, para pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, citrato de tofacitinibe parece apresentar eficácia similar ao infliximabe e vedolizumabe nos desfechos indução da remissão da doença e da indução da melhora endoscópica. Nos desfechos de manutenção, citrato de tofacitinibe parece ter eficácia similar ao vedolizumabe.

Em relação ao perfil de segurança, na comparação indireta, observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe foi significativamente maior apenas na comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe e vedolizumabe. Ainda para o desfecho EAs graves, não foram observadas diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe e os respectivos comparadores biológicos.

4.7 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência.

4.7.1 Qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés para os ensaios clínicos randomizados foi realizada por meio da ferramenta RoB 2.0 (66), cuja análise está representada na Figura 5 e contempla os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das

intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Dado que os artigos publicados por Panés *et al.*, 2017 (69) e Sandborn *et al.*, 2019 (70) são subanálises dos estudos OCTAVE *Induction 1 e 2* e OCTAVE *Sustain* descritos por Sandborn *et al.*, 2017, (68) apenas a análise do risco de viés deste último foi realizada. Adicionalmente, conforme apresentado pela CONITEC no relatório de recomendação nº 538 de julho de (7), o estudo de Sanborn *et al.*, 2019, (70) apresenta resultados agrupados com o ensaio OCTAVE Open, que não apresenta resultados postados no ClinicalTrials.com, apresentando apenas resultados preliminares publicados em formato de resumo por Lichtenstein *et al.*, 2018. (74) Sendo assim, não foi possível avaliar a qualidade deste estudo, apenas considerar que, por se tratar de um estudo aberto e sem cegamento, a qualidade seria necessariamente rebaixada.

Assim, considerou-se que os estudos incluídos por meio da publicação de Sandborn *et al.*, 2017 (68) apresentaram risco de viés entre baixo e incerto, sendo definido como incerto pela avaliação global. Para os domínios “desvios das intervenções pretendidas” e “processo de randomização”, o risco de viés foi considerado incerto pela perda de seguimento principalmente durante o estudo OCTAVE *Sustain* e pela ausência de detalhamento sobre como ocorreu a alocação dos pacientes nos estudos (Figura 5).

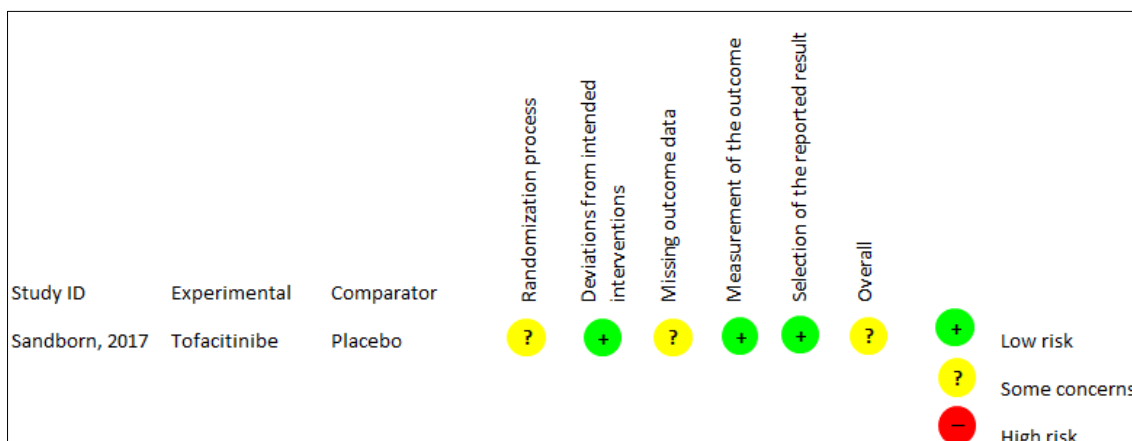


Figura 5. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (66)

Para a avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas, foi aplicado o formulário AMSTAR-2 (65) nas três revisões sistemáticas incluídas no presente relatório: Singh *et al.*, 2020 (57), Paschos *et al.*, 2018 (58) e Trigo-Vicente *et al.*, 2018 (59). As fichas de avaliação de tais revisões encontram-se no Anexo 2 e podem ser considerados de escore de qualidade moderada.

4.7.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho está apresentado na tabela abaixo, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 3 deste documento. Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada moderada a alta, conforme pode ser observado na Tabela abaixo.

Tabela 41. Classificação da qualidade das evidências, considerando os ensaios clínicos e as metanálises incluídas na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa.

Desfecho	Classificação
Remissão	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão clínica	⊕⊕⊕○ MODERADA
Remissão endoscópica	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão sintomática ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão profunda ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão sustentada	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão sustentada e livre de glicocorticoides	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão clínica sustentada	⊕⊕⊕○ MODERADA
Cicatrização da mucosa	⊕⊕⊕○ MODERADA
Cicatrização da mucosa sustentada	⊕⊕⊕○ MODERADA
Resposta clínica	⊕⊕⊕○ MODERADA
Resposta clínica sustentada	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Desfechos reportados pelo paciente (IBDQ e QVRS)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança	⊕⊕⊕○ MODERADA

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*. ¹ Escore Mayo total de ≤2 pontos, sem subescore individual maior que um ponto ou com subescores de sangramento retal e de frequência de evacuação de 0. ² Escore Mayo total de ≤2 pontos, sem subescore individual maior que um ponto ou com subescores endoscópico e de sangramento retal de 0.

4.8 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, (64) e desenhos de estudo que não atendessem aos critérios definidos na estrutura PICO (por exemplo, estudos de braço único).

Conforme apresentado no relatório de recomendação nº 538 de julho de 2020, (7) a CONITEC questionou a necessidade de dados de mundo real, especialmente sobre os aspectos da segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes com RCU, visto que esta é a indicação mais recentemente aprovada. Nesse cenário, optou-se por apresentar nesta seção, como informação adicional, estudos que, apesar de não estarem totalmente de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos, compõem as investigações de segurança do citrato de tofacitinibe, tanto em cenário de mundo real, quanto dados derivados de estudos não-randomizados.

Estudos de braço único

Sands et al., 2020 (75) – extensão de ensaio clínico

Sands *et al.*, 2020 (75) conduziram uma análise do estudo OCTAVE *Open*, um ensaio clínico de extensão, de fase III e aberto, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do escalonamento e redução da dose de citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU.

O estudo OCTAVE *Open* inclui pacientes que completaram ou falharam ao tratamento no estudo OCTAVE *Sustain* (68), e pacientes que completaram os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 (68) sem apresentar resposta clínica. Além dos desfechos de segurança, como desfechos de eficácia, foram avaliadas resposta clínica, cicatrização da mucosa, e remissão da doença.

Foram incluídos 66 pacientes até novembro de 2017 (data de corte) que responderam à fase de indução com citrato de tofacitinibe 10mg 2x/dia e apresentaram remissão após 52 semanas de tratamento, sendo que, subsequentemente, essa dose foi reduzida, para 5 mg 2x/dia (fase de manutenção do estudo OCTAVE *Open*). O grupo de escalonamento de dose foi composto de 57 pacientes que responderam à fase de indução com citrato de tofacitinibe e que tiveram falha do tratamento com citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia

na terapia de manutenção, subsequentemente aumentada para 10 mg 2x/dia no estudo OCTAVE *Open*.

No *baseline* do estudo OCTAVE *Open*, 100% dos pacientes da subpopulação de redução de dose havia alcançado os desfechos de cicatrização da mucosa, reposta clínica e remissão. Ainda, nesta subpopulação, nos períodos de 2, 12 e 24 meses, a resposta clínica foi mantida em 92,4% (61/66), 84,1% (53/63) e 77,8% (35/45) dos pacientes, respectivamente; cicatrização da mucosa foi observada em 89,4% (59/66), 81,5% (53/65) e 71,7% (33/46) dos pacientes, respectivamente; e remissão em 80,3% (53/66), 74,6% (47/63) e 60,0% (27/45) dos pacientes, respectivamente (Figura 6A).

No *baseline* do estudo OCTAVE *Open*, 3,5% (2/57), 0,0% (0/57) e 0,0% (0/57) dos pacientes da subpopulação de escalonamento de dose havia alcançado desfechos de reposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão, respectivamente. Estes resultados refletem a falha ao tratamento no estudo OCTAVE *Sustain*. Nesta subpopulação, em 2, 12 e 24 meses, a resposta clínica foi observada em 57,9% (33/57), 64,9% (37/57) e 54,7% (29/53) dos pacientes, respectivamente; a cicatrização da mucosa em 40,4% (23/57), 57,9% (33/57) e 47,2% (25/53) dos pacientes, respectivamente; e remissão em 35,1% (20/57), 49,1% (28/57) e 39,6% (21/53) dos pacientes, respectivamente (Figura 6B).

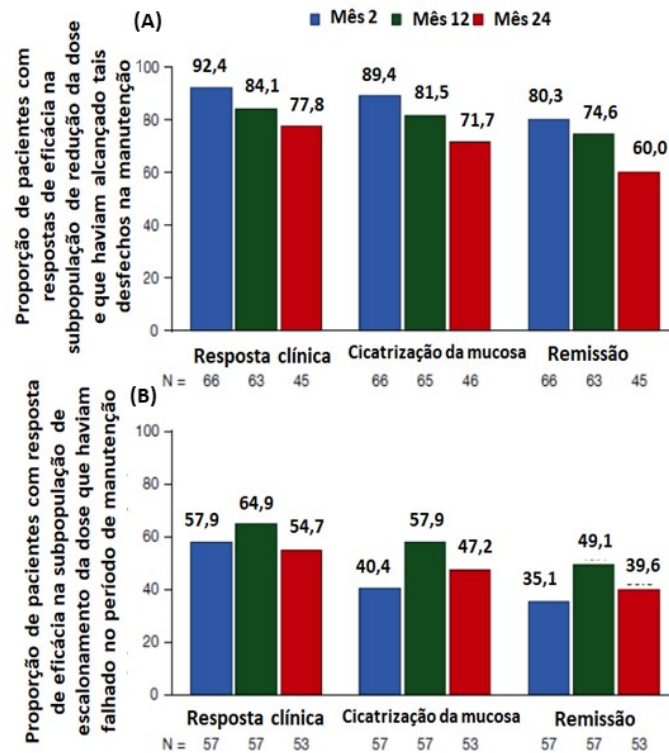


Figura 6. Desfechos de eficácia em subgrupos de (A) redução de dose e com sucesso de eficácia na manutenção e (B) escalonamento de dose com falha de eficácia na manutenção, segundo Sands *et al.*, 2020. (75)

As frequências de EAs foram de 72,7% no subgrupo com redução da dose e de 75,4% no subgrupo de escalonamento da dose. As taxas de incidência de EAs graves foram de 4,0 pacientes-ano (IC 95%: 1,3 a 9,4) para os pacientes em redução da dose e de 4,9 pacientes-ano (IC 95%: 1,6 a 11,5) para os pacientes em escalonamento da dose. Os demais EAs por subgrupo estão descritos na Tabela 42 e na Tabela 43.

Tabela 42. Desfechos de segurança de especial interesse na subpopulação de redução da dose de citrato de tofacitinibe, segundo Sands *et al.*, 2020. (75)

Subpopulação de redução do escalonamento da dose para remetes na coorte de manutenção de citrato de tofacitinibe (n=66) (Exposição geral: 131,1 paciente-ano) ^a		
Pacientes com EAs, n (%)	48 (72,2)	
Pacientes com EAs graves, n (%)	8 (12,1)	
Descontinuação, n (%)	14 (21,2)	
Devido a EAs (excluindo EAs de agravamento da RCU), n (%)	3 (4,5)	
Devido à resposta clínica insuficiente (incluindo EAs de RCU), n (%)	6 (9,1)	
	n (%)	Taxas de incidência (IC95%)
EAs graves	5 (7,6)	4,0 (1,3 a 9,4)

Infecções graves	1 (1,5)	0,8 (0,0 a 4,3)
Herpes zoster	3 (4,5)	2,3 (0,5 a 6,8)
EA grave de Herpes zoster	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,8)
Infecções oportunistas	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,8)
Malignidades (excluindo CPNM)	1 (1,5)	0,8 (0,0 a 4,3)
CPNM	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,8)
EAs cardiovasculares importantes	2 (3,0)	1,6 (0,2 a 5,6)
Perfuração gastrointestinal	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,8)
Mortes	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,8)

EAs: eventos adversos; RCU: retocolite ulcerativa; CPNM: câncer de pele não melanoma; TIs: taxas de incidência; IC: intervalo de confiança. a. A exposição por paciente-ano para TI foi calculada até o que ocorreu primeiro dentre as seguintes alternativas: dia do primeiro evento, tempo para corte de dados ou progressão para o próximo estudo, ou tempo para a última dose mais 28 dias. O tempo de exposição por evento pode ser diferente da exposição geral.

Tabela 43. Desfechos de segurança de interesse especial na subpopulação de escalonamento de dose de citrato de tofacitinibe, segundo Sands *et al.*, 2020. (75)

Subpopulação de escalonamento de dose na população com falha na coorte de manutenção de citrato de tofacitinibe (n=57) (Exposição geral: 102,1 pacientes-ano)^a		
Pacientes com EAs, n (%)	43 (75,4)	
Pacientes com EAs graves	6 (10,5)	
Descontinuação, n (%)	32 (56,1)	
Devido a EAs (excluindo EAs de agravamento da RCU)	1 (1,8)	
Devido à resposta clínica insuficiente (incluindo EAs de RCU)	25 (43,9)	
	Taxas de incidência (IC95%)	
EAs graves	5 (8,8)	4,9 (1,6 a 11,5)
Infecções graves	1 (1,8)	1,0 (0,0 a 5,5)
Herpes zoster	7 (12,8)	7,6 (3,0 a 15,6)
EA grave de Herpes zoster	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)
Infecções oportunistas	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)
Malignidades (excluindo CPNM)	1 (1,8)	1,0 (0,0 a 5,5)
CPNM	1 (1,8)	1,0 (0,0 a 5,5)
EAs cardiovasculares importantes	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)
Perfuração gastrointestinal	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)
Mortes	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)

EAs: eventos adversos; RCU: retocolite ulcerativa; CPNM: câncer de pele não melanoma; TIs: taxas de incidência; IC: intervalo de confiança. a. A exposição por paciente-ano para TI foi calculada até o que ocorreu primeiro dentre as seguintes alternativas: dia do primeiro evento, tempo para corte de dados ou progressão para o próximo estudo, ou tempo para a última dose mais 28 dias. O tempo de exposição por evento pode ser diferente da exposição geral.

Assim, os autores concluíram que a flexibilização entre as doses de citrato de tofacitinibe de 5 mg e 10 mg, ambas 2x/dia, pode ser incorporada no uso a longo prazo, uma vez que em pacientes em uso de 10 mg que alcançaram e mantiveram a resposta clínica na manutenção, a redução da dose para 5 mg mostrou-se adequada para manutenção destes desfechos. Já para pacientes que falharam na manutenção, o escalonamento da dose para 10 mg mostrou-se mais adequado para alcançar a eficácia clínica.

Lichtenstein *et al.*, 2020 (76) – análise combinada de ECRs de braço único

Lichtenstein *et al.*, 2020 (76) desenvolveram uma análise combinada de eventos de malignidade (excluindo câncer de pele não melanoma [CPNM]) do programa de desenvolvimento clínico do citrato de tofacitinibe para pacientes com RCU, considerando apenas estudos de fase III. Para isso, foram incluídos dados dos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain* (68), e do estudo de extensão, ainda em andamento OCTAVE *Open*. (74)

O corte de dados se deu em maio de 2019, considerando as coortes de indução (n=1139), manutenção (n=592) e geral (indução, manutenção e estudo aberto; n=1124). Foram calculadas as proporções e taxas de incidência (pacientes com eventos a cada 100 pacientes-ano de exposição) para malignidades confirmadas por julgamento dos investigadores.

A coorte geral consistiu em pacientes que receberam pelo menos uma dose de citrato de tofacitinibe 5 ou 10 mg 2x/dia, por até 6,8 anos, com uma exposição de 2.576,4 pacientes-ano. Dos 1.124 pacientes que receberam citrato de tofacitinibe da coorte geral, 20 desenvolveram malignidades (excluindo CPNM; TI: 0,75/100 PA [IC 95%: 0,46 a 1,16]; Figura 7). Todos os eventos de malignidade ocorreram durante o estudo OCTAVE *Open*; 17 pacientes receberam a dose predominante de citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia, resultando em uma taxa de incidência de 0,86 (IC 95%: 0,50 a 1,38), e três pacientes receberam a dose predominante de citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia (TI: 0,44 [IC 95%: 0,09 a 1,29]; Figura 7).

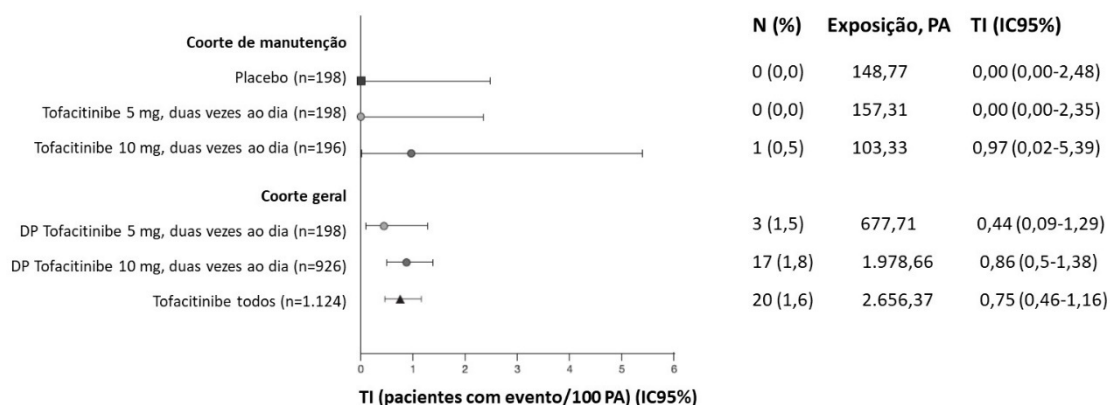
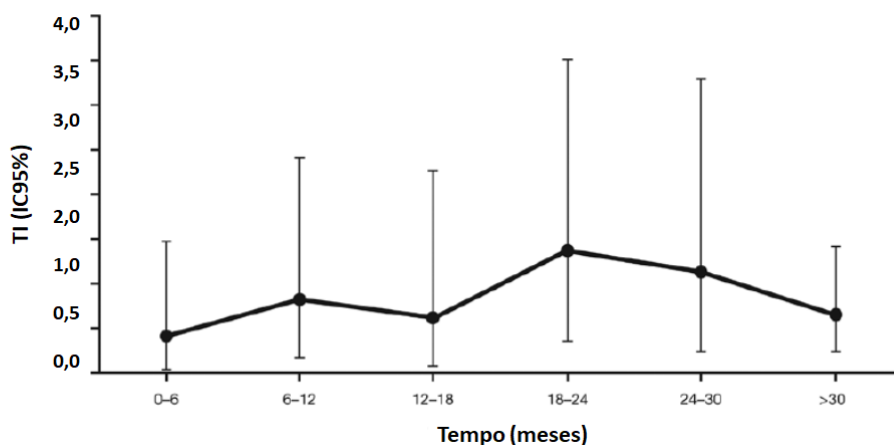


Figura 7. Proporções e TIs de malignidades (excluindo CPNM) nas coortes de manutenção e geral, segundo Lichtenstein *et al.*, 2020. (76)

IC: intervalo de confiança; TI: taxa de incidência; DP: dose predominante; PA, pacientes-ano; CPNM: câncer de pele não melanoma.

A taxa de incidência geral de malignidades (excluindo CPNM) em intervalos de 6 meses foi estável ao longo da duração da exposição, com uma taxa de incidência de 0,41 (IC 95%: 0,05 a 1,47) nos primeiros 6 meses e de 0,65 (IC 95%: 0,24 a 1,41) > 30 meses (Figura 8).



Total de pacientes	1124	787	683	606	556	510
N de pacientes com malignidades	2	3	2	4	3	6
PA total de exposição para o evento	490,92	363,46	320,12	290,73	266,14	924,97
TI por 100 pacientes-ano	0,41	0,83	0,62	1,38	1,13	0,65
IC95%	(0,05-1,47)	(0,17-2,41)	(0,08-2,26)	(0,37-3,52)	(0,23-3,29)	(0,24-1,41)

Figura 8. TIs de doenças malignas (excluindo CPNM) na coorte geral, em intervalos de 6 meses, segundo Lichtenstein *et al.*, 2020. (76)

IC: intervalo de confiança; TI: taxa de incidência; CPNM: câncer de pele não melanoma.

Adicionalmente, na coorte geral, houve uma tendência de aumento do risco de malignidade (excluindo CPNM) nos pacientes com tratamento anterior e/ou falha do tratamento com tiopurinas ou anti-TNFs, em comparação com aqueles sem tratamento prévio (Figura 9). Dos 20 pacientes que apresentaram malignidades, 19 possuíam exposição prévia a tiopurinas, 18 haviam falhado a tiopurinas e 13 foram expostos previamente e apresentaram falha a anti-TNFs.

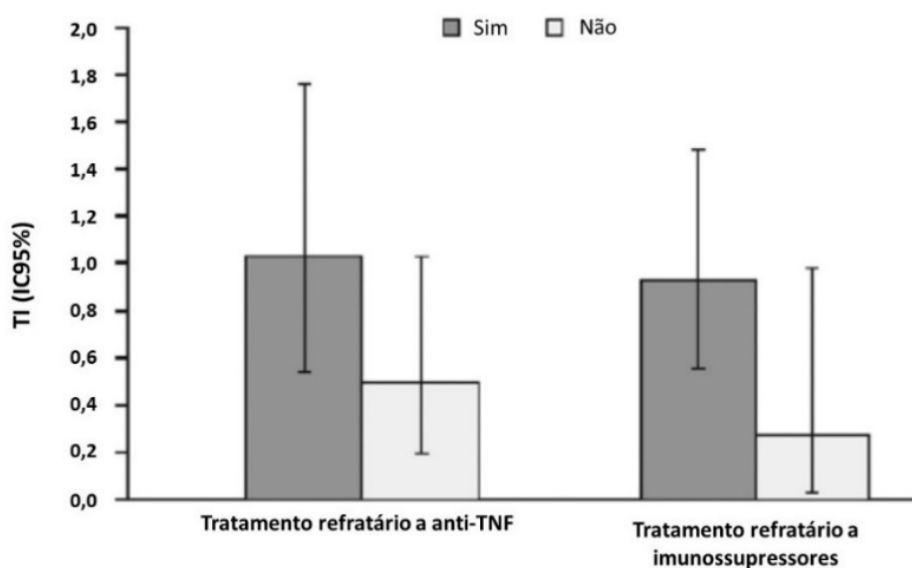


Figura 9. Taxas de incidência de doenças malignas (excluindo CPNM) na coorte geral, por subgrupo de tratamento prévio, segundo Lichtenstein *et al.*, 2020. (76)

IC: intervalo de confiança; TI: taxa de incidência; CPNM: câncer de pele não melanoma.

Em conclusão, no programa de desenvolvimento clínico do citrato de tofacitinibe para RCU, os eventos de malignidade não foram frequentes, com taxas de incidência comparáveis às observadas nos programas de desenvolvimento clínico de citrato de tofacitinibe para o tratamento de artrite reumatoide e de artrite psoriásica.

Biemans *et al.*, 2020 (77) – estudo observacional

Biemans, *et al.*, 2020 (77) realizaram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança do uso de citrato de tofacitinibe no tratamento da RCU. Para isso, foi utilizado o registro *Dutch Initiative on Crohn and Colitis Registry*, um registro holandês de cobertura nacional e que contempla pacientes com RCU que iniciaram tratamento medicamentoso. Foram incluídos pacientes com RCU, que tinham ≥ 16 anos de idade e que iniciaram tratamento com citrato de tofacitinibe até novembro de 2019, sendo acompanhados prospectivamente por dois anos. Na fase de indução, a dose era de 10 mg 2x/dia por oito semanas, seguido de 5 mg 2x/dia na fase de manutenção.

O desfecho primário foi a remissão clínica sem uso de corticosteroide (índice de atividade de colite clínica curta [*short clinical colitis activity index* ≤ 2]) em 24 semanas. Já os desfechos secundários foram resposta clínica (redução no *short clinical colitis activity index* ≥ 3

frente ao *baseline*), remissão clínica (*short clinical colitis activity index* ≤ 2), remissão bioquímica (nível de calprotectina fecal $\leq 250 \mu\text{g/g}$), combinação de remissão bioquímica e clínica (sem uso de corticosteroides), remissão endoscópica (escore endoscópico Mayo = 0) e resposta endoscópica (redução do escore endoscópico Mayo >1 frente ao *baseline*). Também foram avaliados desfechos de segurança, *drug survival* e o efeito sobre os lipídios.

No total, 123 pacientes com RCU (95% dos pacientes com exposição prévia a anti-TNF, 62% para vedolizumabe e 3% para ustequinumabe) foram acompanhados por um intervalo mediano de 24 semanas (intervalo interquartil 12 a 26).

A proporção de pacientes em remissão clínica nas semanas 12 e 24 que não fizeram uso de corticosteroides foi de 35,4% ($n= 35/99$) e 28,6% ($n= 22/77$), respectivamente (Figura 10). Para pacientes sem uso prévio de vedolizumabe, estas proporções foram de 47,4% e 44,4%, respectivamente. Em 12 semanas de acompanhamento, 55,6% ($n= 55/99$) dos pacientes alcançaram resposta clínica e 41,4% ($n= 41/99$) alcançaram remissão clínica. Já em 24 semanas, estas frequências foram de 45,5% ($n=35/77$) para resposta clínica e de 32,5% ($n=25/77$) para remissão clínica.

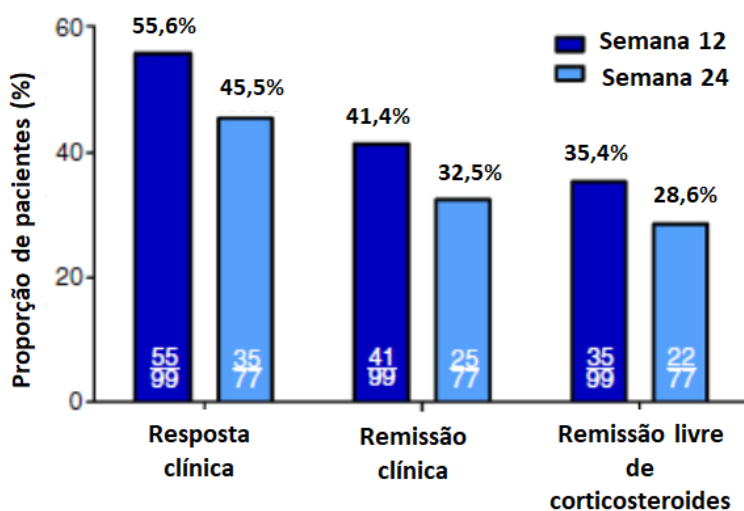


Figura 10. Proporção de pacientes com resposta clínica, remissão clínica e remissão clínica sem uso de corticosteroides nas semanas 12 e 24, segundo Biemans *et al.*, 2020. (77)

A porcentagem de pacientes com remissão bioquímica nas semanas 12 e 24 foi de 37,0% ($n= 30/81$) e 24,6% ($n=14/57$), respectivamente (Figura 11). Além disso, a proporção de pacientes em remissão bioquímica e clínica (sem uso de corticosteroide) combinadas na semana

12 foi de 28,4% (n= 23/81), enquanto na semana 24 esta proporção foi de 19,3% (n= 11/57) (Figura 11).

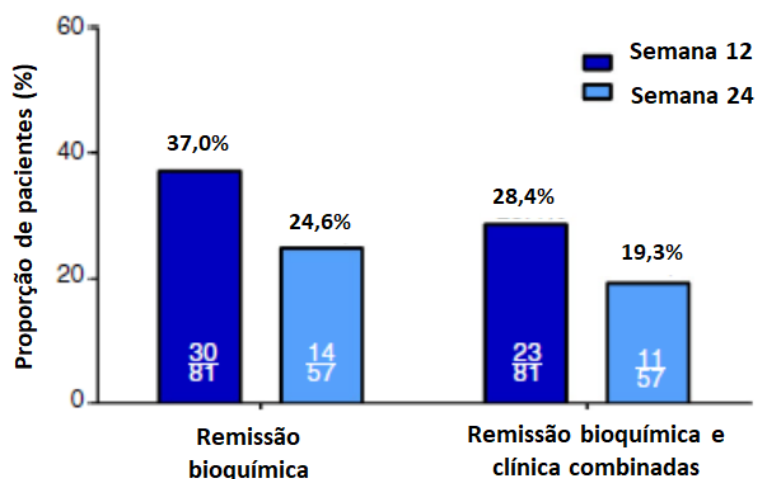


Figura 11. Proporção de pacientes em remissão bioquímica e remissão bioquímica e clínica (sem uso corticosteroide) combinadas nas semanas 12 e 24, segundo Biemans *et al.*, 2020. (77)

As análises de segurança foram conduzidas considerando os 123 pacientes da amostra. A frequência de descontinuação de citrato de tofacitinibe por EAs foi de 5,7%. Foram identificados 23 EAs (62,2 por 100 pacientes-ano) possivelmente relacionados ao citrato de tofacitinibe e três EAs (8,1 por 100 pacientes-ano) foram relacionados a este tratamento. A Tabela 44 resume os EAs reportados, sendo que não foram reportados eventos tromboembólicos ou infecções graves durante o estudo. Foram observados oito casos (21,6 por 100 paciente-ano) de infecção leve e moderada, cada.

Tabela 44. Número absoluto e detalhes dos eventos adversos verificados durante o tratamento com citrato de tofacitinibe, segundo Biemans *et al.*, 2020. (77)

EAs	N	N total - (TI por 100 pacientes-ano)
Possivelmente relacionados		23 (62,2)
Lesões cutâneas	7	
Cefaleia	5	
Edema	2	
Hipertensão	1	
Dispneia	1	
Insônia	1	
Artralgia	1	
Glaucoma	1	
Variações de humor	1	
Galactorreia	1	
Sensação de resfriado	1	
Prurido	1	
Provavelmente relacionados		3 (8,1)

Cefaleia	2	
Lesões cutâneas	1	
EA como motivo para descontinuação		7 (18,9 por)
Infecções recorrentes	2	
Hepatite	1	
Globus	1	
Artralgia	1	
Náusea	1	
Herpes zoster	1	
Infecções leves		8 (21,6)
Febre (sem foco)	3	
Sintomas semelhantes aos da gripe	3	
Respiratório superior	1	
Herpes zoster	1	
Infecções moderadas		8 (21,6)
Trato urinário	3	
Herpes zoster	2	
Gastrointestinal	1	
Infecção ocular	1	
Febre (sem foco)	1	
Infecções graves		-
Internações		15 (40,5)

EAs: eventos adversos; TIs: taxas de incidência.

Os níveis de colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) aumentaram durante o tratamento de indução, quando comparados ao *baseline*, com diferenças médias relativas de 15,7% (IC 95%: 8,0 a -23,3; p-valor<0,001), 17,7% (IC 95%: 6,9 a -28,4; p-valor=0,015) e 21,2% (IC 95%: 10,5 a 32,0; p-valor=0,001), respectivamente. Já para os triglicérides, observou-se uma redução da diferença média relativa no mesmo período (-4,4% [IC 95%: -16,9 a -8,1; p-valor=0,246]).

Após 24 semanas de seguimento, a *drug survival* do citrato de tofacitinibe foi de 60%. Neste período, os pacientes que descontinuaram o tratamento apresentaram mediana de duração de 8,5 semanas (intervalo interquartil: 6,1 a 13,5), sendo a falta de resposta (76,1%) e os EAs (15,2%) os principais motivos para descontinuação.

Em conclusão, o citrato de tofacitinibe se mostrou como um tratamento efetivo para RCU em um cenário de mundo real, com pacientes previamente expostos a anti-TNF e vedolizumabe, apresentando um *drug survival* de 60% em 24 semanas.

Hoffman *et al.*, 2020 (78) – estudo observacional

Hoffman *et al.*, 2020 (78) conduziram um estudo observacional retrospectivo multicêntrico para avaliar dados a eficácia e segurança do tratamento com citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU que foram refratários à terapia prévia.

Foram incluídos pacientes adultos, com diagnóstico de RCU, de três hospitais universitários alemães e que iniciaram o tratamento com citrato de tofacitinibe entre agosto de 2018 e março de 2020. Os pacientes incluídos deveriam ter o seguimento documentado por, pelo menos, oito semanas a partir do início do tratamento.

O desfecho primário foi a combinação da remissão clínica sem uso de corticosteroides, resposta clínica sem uso de corticosteroides, ou a resposta clínica na semana 8. Os desfechos secundários foram resposta bioquímica na semana 8, bem como remissão clínica sem corticosteroides, resposta clínica sem corticosteroides ou resposta clínica na semana 24, além de desfechos de segurança como EAs na semana 24 e necessidade de colectomia até o fim do acompanhamento.

Foram incluídos 38 pacientes com RCU moderada a grave, sendo que o seguimento mediano foi de 4 meses (amplitude: 0 a 18 meses). Destes, 2,6% dos pacientes eram *naïves* de biológicos, enquanto 78,9%, 89,5% e 68,4% haviam recebido tratamento prévio com imunomoduladores, anti-TNF e vedolizumabe, respectivamente⁸. Ao final da semana 8, 11 pacientes (28,9%) alcançaram remissão clínica sem uso de corticosteroides, cinco pacientes (13,2%) obtiveram resposta clínica sem uso concomitante de corticosteroides e dois pacientes (5,3%) obtiveram resposta clínica, enquanto 20 pacientes (52,6%) foram não respondedores. Do total de pacientes, quatro (10,5%) descontinuaram o tratamento antes do final da semana 8. Na semana 8, a terapia foi descontinuada em mais 4 pacientes devido à falta de resposta ao tratamento.

Na semana 24 (n=36 pacientes), sete pacientes (19,4%) estavam em remissão clínica sem uso de corticosteroides, quatro pacientes (11,1%) obtiveram resposta clínica sem uso de corticosteroides, dois pacientes obtiveram resposta clínica (5,6%) e 23 pacientes (63,9%) não responderam. Além disso, dentre os 30 pacientes restantes em 8 semanas de tratamento,

⁸ Apesar da maioria dos pacientes serem refratários ao tratamento com biológicos, portanto, população diferente da proposta neste documento, os estudos foram descritos aqui especialmente sobre os achados de segurança do citrato de tofacitinibe.

19 completaram a semana 24, enquanto um paciente perdeu o acompanhamento e um paciente não atingiu 24 semanas de tratamento com citrato de tofacitinibe no final da aquisição de dados. Esses dois pacientes foram censurados na 8ª semana de terapia. A Figura 12 apresenta a curva de Kaplan-Meier dos momentos em que os pacientes interromperam o tratamento com citrato de tofacitinibe até a semana 24, quando 53% dos pacientes continuaram o tratamento.

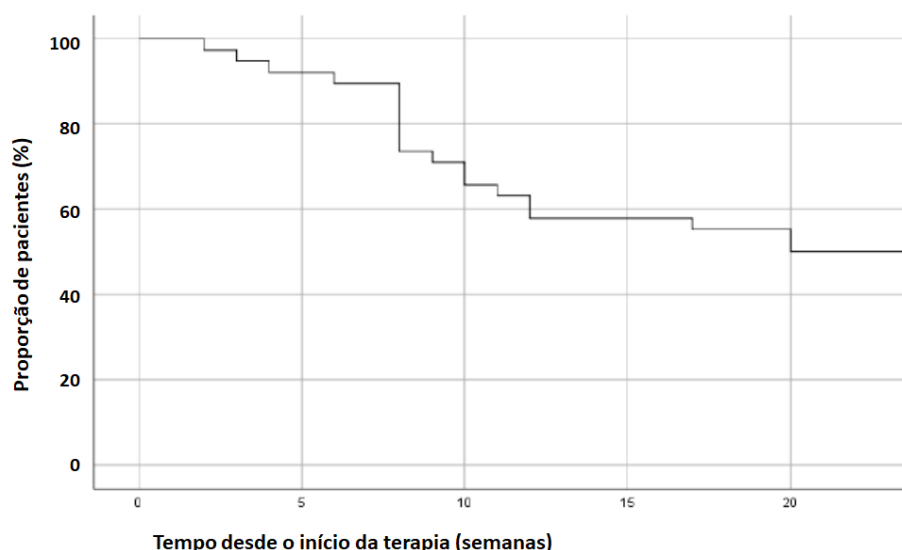


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier da descontinuação do tratamento com citrato de tofacitinibe, segundo Hoffman *et al.*, 2020. (78)

Em relação aos desfechos de segurança, 39,5% dos pacientes vivenciaram pelo menos um EA durante o uso de citrato de tofacitinibe entre as semanas 0 e 8, e 52,6% no intervalo entre as semanas 8 e 24. Três EAs graves (pneumonia, hospitalização para agravamento da RCU, colectomia de emergência devido a perfuração do cólon), e 12 EAs foram relatados na semana 8 do tratamento, e, ao final do seguimento, sete pacientes (18,4%) haviam sido submetidos à colectomia. Os EAs estão detalhados na Tabela 45.

Tabela 45. Eventos adversos na coorte do estudo listados de acordo com período de ocorrência, segundo Hoffman *et al.*, 2020. (78)

Tipo de evento adverso	n	Semanas de tratamento	
		0–8	8–24
		38	19
EAs graves, n (%)		3 (7,9)	0
Pneumonia viral, n (%)		1 (2,6)	
Piora da RCU, n (%)		1 (2,6)	
Perfuração do cólon, n (%)		1 (2,6)	
EAs, n (%)		12 (31,6)	10 (52,6)
Infecção fúngica de pele, n (%)		1 (2,6)	

Tontura, n (%)	1 (2,6)	
Artralgia, n (%)		1 (5,3)
Dor de cabeça, n (%)	1 (2,6)	1 (5,3)
Infecção do trato respiratório superior, n (%)	6 (15,8)	5 (26,3)
Febre de origem desconhecida, n (%)		2 (10,5)
Gripe, n (%)	1 (2,6)	
Flatulência, n (%)	1 (2,6)	
Enzimas hepáticas elevadas, n (%)	1 (2,6)	
Micro hematuria, n (%)		1 (5,3)

EAs: eventos adversos; RCU: retocolite ulcerativa

Os autores concluíram que a remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada por 11 pacientes com RCU refratária moderada a grave, tratados ao longo de oito semanas com citrato de tofacitinibe. Este resultado foi acompanhado de um perfil de segurança bem tolerado. Destaca-se que a principal força deste estudo é o fato de que a população avaliada representa pacientes que são encontrados na prática clínica dos hospitais universitários alemães, ou seja, pacientes refratários ao tratamento prévio com medicamentos convencionais.

Honap *et al.*, 2020a (79) – estudo observacional

Honap *et al.*, 2020 (79) conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de definir a efetividade e a segurança de citrato de tofacitinibe para RCU em uma coorte de mundo real.

Os dados foram coletados em quatro hospitais de referência para o tratamento de doença inflamatória intestinal no Reino Unido. Foram incluídos dados de pacientes adultos que iniciaram terapia com citrato de tofacitinibe entre outubro de 2018 e outubro de 2019. Estes pacientes foram avaliados até dezembro de 2019. A atividade da doença foi verificada por meio do *Simple Clinical Colitis Activity Index* ou pelo escore Mayo parcial. A resposta e a remissão clínicas foram definidas como uma redução no *Simple Clinical Colitis Activity Index* ou escore Mayo parcial ≥ 3 e *Simple Clinical Colitis Activity Index* ≤ 2 ou um escore Mayo parcial ≤ 1 .

Dos 134 pacientes incluídos, 83% havia recebido anteriormente pelo menos um agente biológico⁸: 44% apenas anti-TNF, 3% apenas vedolizumabe e 36% anti-TNF e vedolizumabe.

Na semana 8, a resposta clínica e as taxas de remissão foram de 74% (88/119; IC 95%: 65% a 81%) e 57% (68/119; IC 95%: 48% a 66%), respectivamente. A remissão sem uso de corticosteroide foi observada em 48% (57/119; IC 95%: 39% a 57%) dos pacientes (Figura 13). A

variação mediana no *Simple Clinical Colitis Activity Index* foi de -3 (intervalo interquartil: -6 a -1) e de -5 (intervalo interquartil: -6 a -2) no escore Mayo parcial. As medianas das concentrações de proteína C reativa e calprotectina fecal na semana 8 foram 2 mg/L (intervalo interquartil: 1 a 6) e 143 µg/g (intervalo interquartil: 39 a 521), respectivamente.

Na semana 16, as taxas de resposta clínica e remissão foram de 66% (68/103; IC 95%: 56% a 75%) e de 51% (53/103; IC 95%: 41% a 61%), respectivamente. A remissão sem corticosteroide foi observada em 49% (50/103; IC 95%: 39% a 58%) dos pacientes (Figura 13). A variação mediana no *Simple Clinical Colitis Activity Index* foi de -3 (intervalo interquartil: -6 a -1) e de -5 (intervalo interquartil: -6 a -3) no escore Mayo parcial. As medianas das concentrações de proteína C reativa e calprotectina fecal foram de 2 mg/L (intervalo: 1 a 6) e 115 µg/g (intervalo: 41 a 612), respectivamente, na semana 16.

Por fim, na semana 26, a resposta clínica e as taxas de remissão foram observadas em 53% (57/108; IC 95%: 43% a 62%) e 44% (48/108; IC 95%: 35% a 54%) dos pacientes, respectivamente. A remissão sem corticosteroide foi observada em 44% (47/108; IC 95%: 34% a 53%) dos pacientes (Figura 13). As variações medianas foram de -3 (intervalo interquartil: -6 a -1) no *Simple Clinical Colitis Activity Index* e de -5 (intervalo interquartil: -7 a -2) no escore Mayo parcial. As medianas das concentrações de proteína C reativa e de calprotectina fecal na semana 26 foram de 2 mg/L (intervalo interquartil: 1 a 5) e 107 µg/g (intervalo interquartil: 39 a 360), respectivamente.

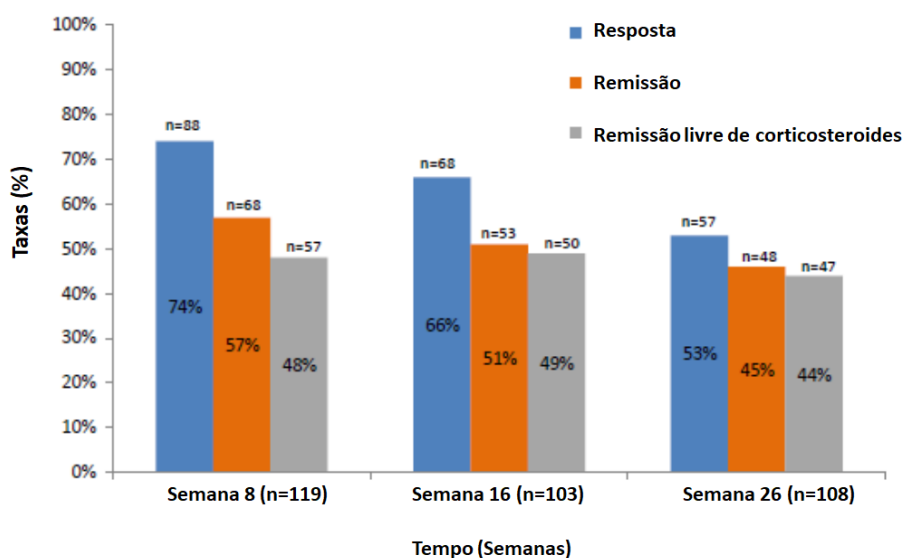


Figura 13. Resposta clínica, remissão e remissão livre de corticosteroides nas semanas 8, 16 e 26, segundo Honap et al., 2020. (79)

Adicionalmente, a probabilidade de permanecer no tratamento com citrato de tofacitinibe, segundo análise de Kaplan-Meier, nas semanas 8, 16 e 24 foram de 91% (IC 95%: 86 a 96), 84% (IC 95%: 78 a 91) e 71% (IC 95%: 63 a 79), respectivamente. Não houve diferença estatística na probabilidade de permanecer em tratamento com citrato de tofacitinibe quando comparados pacientes *naïve* de tratamento e pacientes que já haviam feito uso de algum medicamento para RCU (p-valor=0,90).

Foram reportados 68 EAs durante o seguimento. No total, 39% dos pacientes experimentaram pelo menos um EA com o uso de citrato de tofacitinibe (Tabela 46), e em 1,5% dos casos, estes EAs levaram a descontinuação do tratamento. Os EAs graves foram observados em 11% dos pacientes, sendo as infecções graves reportadas por sete pacientes. A piora da colite, necessitando de hospitalização e colectomia, ocorreu em 3,7% dos pacientes. Foi reportado um óbito por câncer na vesícula biliar, que não foi relacionado ao tratamento com citrato de tofacitinibe e que havia sido diagnosticado antes do início do tratamento. Não foram reportados EAs cardiovasculares importantes ou tromboembólicos.

Tabela 46. Desfechos de segurança observados ao longo do estudo realizado por Honap *et al.*, 2020. (79)

Perfil de segurança	N (%)
Internações	8 (6%)
Cirurgias	5 (4%)
EAs graves	15 (11%)
EAs	52 (39%)
Infecções	7 (5%)
Herpes zoster	3 (2%)
Gastroenterite	2 (1%)
Pneumonia	1 (1%)
Epstein-Barr vírus	1 (1%)
Tromboembolismo venoso	0 (0%)
Dor de cabeça	9 (7%)
Nasofaringite	4 (3%)
Anormalidades lipídicas	27 (20%)
Anormalidades no sangue	1 (1%)
Acne	5 (4%)
Anormalidades hepáticas	2 (1%)

Herpes labial	1 (1%)
Dor abdominal	2 (1%)
Fadiga	1 (1%)
Ganho de peso	1 (1%)

EAs: eventos adversos

Alterações nos perfis lipídicos foram observados em 20% dos pacientes. Em oito semanas, observou-se aumento na mediana de colesterol total (de 4,3 mol/L [intervalo interquartil: 3,7 a 5,3] para 4,8 mmol/L [intervalo interquartil: 4,1 a 6,0], de LDL (de 2,5 [intervalo interquartil: 1,9 a 2,9] para 2,7 [intervalo interquartil: 2,1 a 3,5]) e de HDL (de 1,5 [intervalo interquartil: 1,1 a 1,8] para 1,7 [intervalo interquartil: 1,4 a 2,0]).

Em conclusão, nesta coorte multicêntrica de mundo real, citrato de tofacitinibe foi bem tolerado e clinicamente eficaz em uma população de pacientes com RCU refratária ao tratamento.

Deepak *et al.*, 2020 (80) – estudo observacional

Deepak *et al.*, 2020 (80) desenvolveram um estudo observacional com o objetivo de investigar as taxas de incidência de EAs de citrato de tofacitinibe no tratamento de RCU em um cenário de mundo real.

Foram incluídos seis centros de pesquisa nos Estados Unidos sendo que os pacientes selecionados deveriam apresentar diagnóstico de RCU e prescrição de citrato de tofacitinibe além de, pelo menos, uma visita de seguimento. Os dados foram coletados de forma retrospectiva em cada centro de pesquisa, considerando o intervalo entre maio de 2018 e julho de 2019.

Assim, foram incluídos 260 pacientes, que foram acompanhados de forma retrospectiva por um tempo mediano de 6 meses (intervalo interquartil: 2,7 a 11,5 meses). Destes pacientes, 88,5% já haviam sido tratados previamente com biológicos⁸, sendo que 76,5%, 56,2% e 5,8% haviam recebido anti-TNFs, vedolizumabe e ustekinumabe, respectivamente.

Os EAs foram coletados antes do início do estudo e nas semanas 8, 16, 26, 39 e 52. EAs graves foram definidos como risco de vida ou resultando em hospitalização, incapacidade ou interrupção da terapia. Os EAs ocorreram em 41 pacientes (15,7%) e a maioria destes eventos

foram infecções (n= 13; 5,0%). A taxa de incidência de ocorrer qualquer EA foi de 27,2 por 100 pacientes-ano (IC 95%: 24,4 a 30,7). Ao todo, foram reportados 15 EAs graves (5,8%), sendo que o citrato de tofacitinibe foi descontinuado em 12 pacientes (4,6%). A taxa de incidência de EA grave foi de 10,0 por 100 pacientes-ano (IC 95%: 8,9 a 11,2).

Cinco pacientes desenvolveram herpes zoster (TI: 3,29 por 100 pacientes-ano [IC 95%: 1,37 a 7,90]), em um tempo mediano de 7 semanas (intervalo interquartil: 6 a 10). Destes pacientes, nenhum havia histórico de infecção por herpes zoster e apenas um havia recebido vacina antes do início do tratamento com citrato de tofacitinibe. O tromboembolismo venoso foi reportado em dois pacientes, o que representou uma taxa de incidência de 1,32 por 100 pacientes-ano (IC 95%: 0,33 a 5,28).

Os autores concluíram que os desfechos de segurança para o citrato de tofacitinibe foram semelhantes aos dos ensaios clínicos, com EAs relatados por quase 16% dos pacientes.

Chaparro et al., 2020 (81) – estudo observacional

Chaparro *et al.*, 2020 (81) conduziram um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, a partir de dados obtidos pelo registro *Equipe Espanhola de Estudios Interculturais sobre Discurso Acadêmico* (ENEIDA), uma base de dados da Espanha, que compila dados de 82 centros de pesquisa desde 2017. O estudo teve como objetivo avaliar a efetividade e segurança do citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU, na prática clínica.

Os critérios de inclusão foram pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com RCU e que receberam, pelo menos, uma dose de citrato de tofacitinibe. O desfecho primário foi a atividade clínica, avaliado por meio do escore Mayo parcial. A resposta/remissão da RCU em curto prazo foi avaliada nas semanas 4, 8 e 16.

Foram incluídos 113 pacientes, cujo tempo mediano de exposição ao citrato de tofacitinibe foi de 44 semanas. Em curto prazo, 16% dos pacientes atingiram remissão clínica na semana 4, 31% na semana 8 e 32% na semana 16. Dos 34 pacientes que atingiram a remissão na semana 8, 65% apresentaram recidiva 52 semanas depois da remissão; a dose foi aumentada para 10mg 2x/dia em nove pacientes e cinco deles atingiram a remissão novamente. Em relação à reposta clínica (incluindo pacientes que apresentaram resposta e remissão), 40% apresentaram resposta na semana 4, 60% na semana 8 e 57% na semana 16.

Na análise multivariada, o escore Mayo parcial mais alto na semana 4 (OR=0,2; IC 95%: 0,1 a 0,4) foi a única variável associada à menor probabilidade de atingir remissão clínica na semana 8. Os escores Mayo parcial mais altos na semana 4 (OR = 0,5; IC 95%: 0,3 a 0,7) e na semana 8 (OR = 0,2; IC 95%: 0,1–0,5) foram associados a uma menor probabilidade de alcançar remissão na semana 16.

Ao todo, 45 pacientes (40%) descontinuaram o tratamento com citrato de tofacitinibe. O escore Mayo parcial mais alto na semana 8 foi o único fator associado a uma maior descontinuação de tofacitinibe (*hazard ratio* = 1,5; IC 95%: 1,3 a 1,6). Durante o acompanhamento do estudo, 15% dos pacientes apresentaram EAs, porém não foram reportados eventos tromboembólicos.

Os autores concluíram que o citrato de tofacitinibe é seguro e efetivo, gerando um rápido efeito terapêutico em pacientes com RCU na prática clínica, mesmo em uma coorte altamente refratária ao tratamento prévio.

Análises combinadas

Sands *et al.*, 2020 (82)

Sands *et al.*, 2020 (82) avaliaram, de forma retrospectiva, parâmetros de inflamação, concentrações de lipídios e taxas de incidência de EAs cardiovasculares importantes em pacientes com RCU, que estavam em estudos do programa de desenvolvimento clínico do citrato de tofacitinibe.

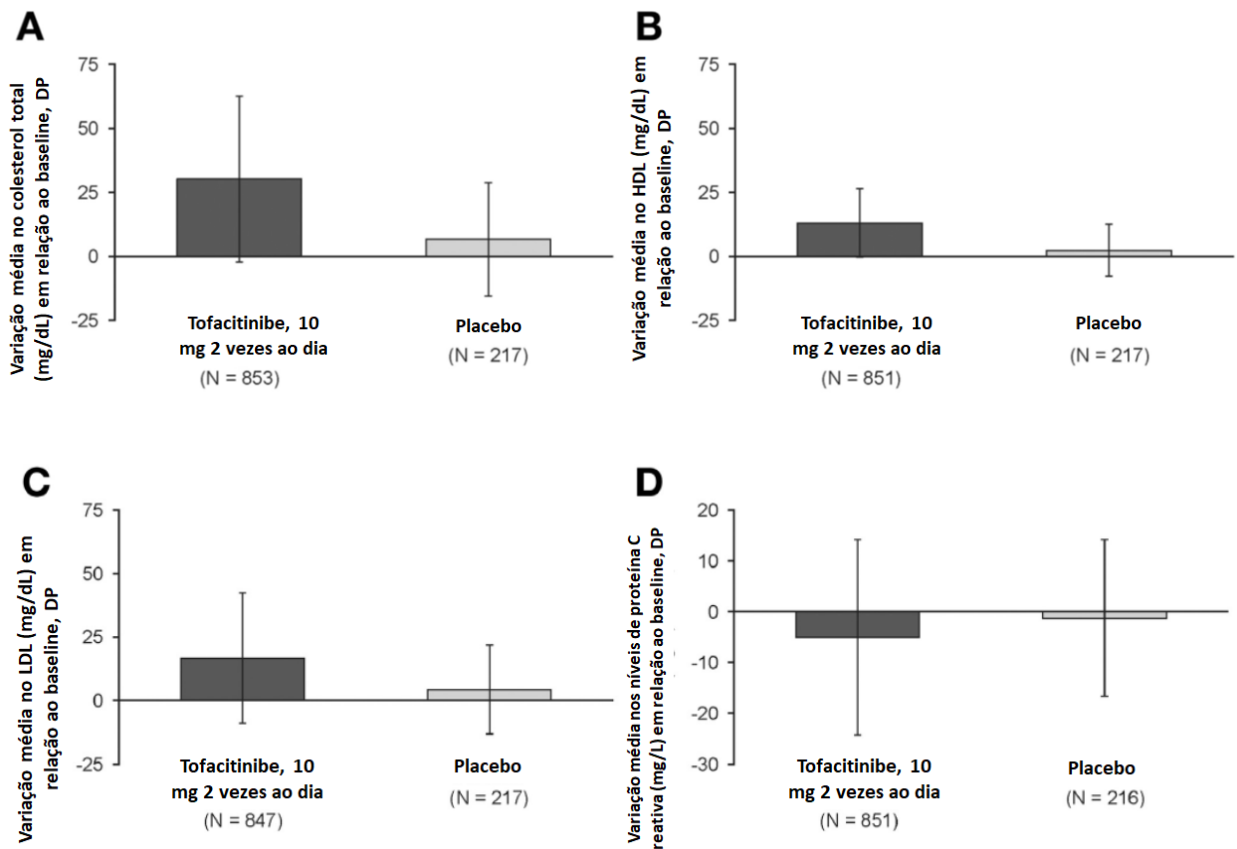
Foram incluídos dados dos estudos A3921063, (72) OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain* (68), e do estudo de extensão, ainda em andamento, OCTAVE *Open* (74). Os pacientes incluídos participaram de três estudos de indução de 8 semanas (um estudo de fase II e dois estudos de fase III; tratamento com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia ou placebo), um estudo de manutenção de fase III de 52 semanas com pacientes respondedores (tratamento com 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe 2x/dia ou placebo) e um estudo de extensão aberto de longo prazo que envolveu pacientes que responderam e não responderam à terapia de indução ou manutenção (os pacientes receberam 5 ou 10 mg de citrato de tofacitinibe 2x/dia).

As concentrações de lipídios foram avaliadas desde o início da indução até a semana 61 (semana 52 da terapia de manutenção). Além de terem sido calculadas as taxas de incidência de EAs cardiovasculares importantes (pacientes com ≥ 1 evento por 100 pacientes-

ano de exposição) e o escore de risco de Reynolds⁹ (ERR) para pacientes que receberam citrato de tofacitinibe em comparação com aqueles que receberam placebo.

Ao todo, foram incluídos 1.157 pacientes, com uma duração mediana de 514 dias de tratamento (amplitude: 1 a 1.606 dias). O uso de citrato de tofacitinibe levou a um maior aumento nos valores de colesterol total, HDL, LDL na semana 8 (Figura 14A-C). Por outro lado, observou-se uma redução na proteína C reativa no mesmo período, com variação média (a partir do *baseline* até a semana 8) de -5,1 mg/L (DP: 19,2) com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia, em comparação a -1,3 mg/L (DP: 15,4) observado com placebo (Figura 14D). Além disso, o aumento do índice de massa corporal foi correlacionado com o aumento de lipídios no grupo que recebeu citrato de tofacitinibe, mas não placebo ($p < 0,001$) (Figura 14E).

⁹ É um algoritmo preditor de risco, usado para avaliar o risco de eventos cardiovasculares em 10 anos. Neste algoritmo, um valor de 5 pontos é igual a um risco de evento cardiovascular nos próximos 10 anos de 5%.



E

	Coeficiente de correlação de Pearson	
	Placebo (N = 215)	Tofacitinibe, 10 mg 2 vezes ao dia (N = 835)
Correlação com variações nos níveis de proteína C reativa		
Colesterol total	-0,36***	-0,27***
HDL	-0,34***	-0,25***
LDL	-0,23**	-0,19***
Correlação com variações no índice de massa corporal		
Colesterol total	-0,07	0,15***
HDL	-0,02	0,14***
LDL	-0,06	0,10*

Figura 14. Variações médias no *baseline* em lipídios e PCR na semana 8: (A) colesterol total; (B) HDL; (C) LDL; (D) proteína C reativa; (E) Correlação de Pearson nas mudanças na PCR e índice de massa corporal com aumentos de lipídios na semana 8. * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 versus placebo, segundo Sands *et al.*, 2020. (82) HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR: proteína C reativa; DP: desvio padrão.

Após a semana 8, as concentrações de colesterol total, HDL e LDL permaneceram elevadas até a semana 61 no grupo citrato de tofacitinibe (Figura 15A, B, C) e foram, no geral,

numericamente maiores em pacientes re-randomizados para a coorte de manutenção com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia, em comparação com 5 mg 2x/ia. As concentrações de triglicéridos aumentaram em pacientes que receberam citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/ia, mas não para a dose de 5 mg 2x/dia (Figura 15D). Ainda, houve variações médias mínimas nas proporções de colesterol total: HDL ou LDL:HDL nas coortes de indução e manutenção (Figura 15E, F).

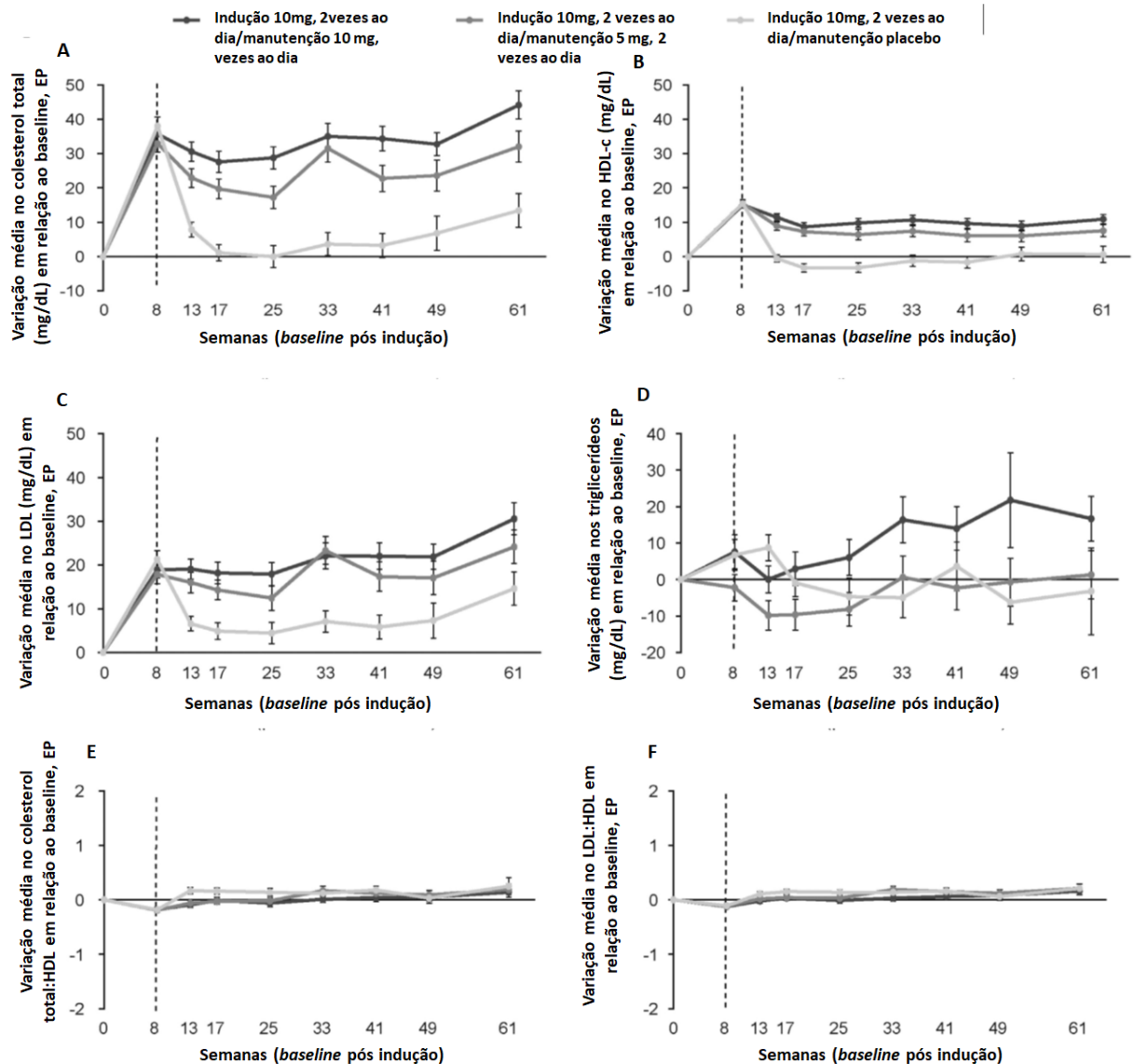


Figura 15. Variação média em relação ao baseline nas concentrações de lipídios ao longo de 61 semanas: (A) colesterol total; (B) HDL; (C) LDL; (D) triglicéridos; (E) relação colesterol total:HDL; (F) razão LDL:HDL. Sands, 2020. (82)
HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; EP: erro padrão.

Quatro EAs cardiovasculares importantes foram relatados, sendo a taxa de incidência de 0,24 (IC 95%: 0,07 a 0,62), e três desses pacientes apresentavam quatro ou mais fatores de risco cardiovascular (Tabela 47).

Tabela 47. Incidência de EAs cardiovasculares importantes, adaptado de Sands *et al.*, 2020. (82)

	Coorte de indução		Coorte de manutenção			Coorte geral
	Placebo (n=282)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2 vezes ao dia (n=938)	Placebo (n=198)	Citrato de tofacitinibe 5 mg 2 vezes ao dia (n=198)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2 vezes ao dia (n=196)	Todos (n=1157)
Exposição total (por 100 pacientes-ano)	44,8	156,2	100,4	146,2	154,3	1612,8
EAs cardiovasculares importantes^a	0 (0,0)	2 (0,2) ^b	0 (0,0)	1 (0,5) ^c	1 (0,5) ^d	4 (0,4)
TI de EAs cardiovasculares importantes (IC 95%)^{a,e}	ND ^f	ND ^f	0 (0,0 a 3,57)	0,68 (0,02 a 3,77)	0,64 (0,02 a 3,54)	0,24 ^g (0,07 a 0,62)

TI: Taxa de incidência; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; ND: não disponível. a. Excluindo dados da fase II (n = 1124 na coorte geral). b. Dissecção de aorta e síndrome coronariana aguda. c. Infarto do miocárdio. d. Acidente vascular cerebral hemorrágico. e. Pacientes com eventos por 100 pacientes-ano; as TIs e ICs para EAs cardiovasculares importantes foram calculados (acompanhamento até 16 de dezembro de 2016) para todos os pacientes tratados com 1 dose de citrato de tofacitinibe na indução, manutenção e estudos de extensão aberto. f. Dados de coorte de indução não são mostrados, devido à curta duração (8 semanas) dos estudos de indução. g. A TI para pacientes que receberam doses predominantes de citrato de tofacitinibe 5 e 10 mg duas vezes ao dia foi de 0,55 e 0,15, respectivamente.

No *baseline* da coorte de indução, o ERR foi <5% para a maioria dos pacientes que receberam citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia ou placebo. Na semana 8, a média do ERR estava relativamente inalterada, comparado ao *baseline* para ambos os tratamentos (Tabela 48). Assim, o risco de eventos cardiovasculares em 10 anos para citrato de tofacitinibe foi menor de 5%, tanto no *baseline*, quanto em 8 semanas.

Tabela 48. ERR no baseline e na semana 8, segundo Sands *et al.*, 2020. (82)

Tempo	Placebo	Citrato de tofacitinibe 10 mg, 2 vezes ao dia
<i>Baseline</i> – média ± DP (n)	2,4 ± 4,9 (233)	2,2 ± 3,9 (887)
Semana 8 – média ± DP (n)	2,3 ± 4,4 (215)	2,1 ± 4,0 (848)

ERR: Escore de risco de Reynolds; DP: desvio padrão.

Os autores concluíram que o tratamento com citrato de tofacitinibe levou a aumentos reversíveis e dose-dependentes nos níveis de lipídios e gerou reduções nos níveis de proteína C reativa. Adicionalmente, os EAs cardiovasculares importantes foram pouco frequentes e não relacionados à dose diária.

Sandborn *et al.*, 2019 (83)

Sandborn *et al.*, 2019 (83) desenvolveram uma análise *post hoc* com o objetivo de reportar a incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar nos estudos do programa de desenvolvimento clínico de citrato de tofacitinibe no tratamento de RCU.

O corte de dados se deu em setembro de 2018 e os desfechos de TVP e EP foram avaliados a partir dos estudos 3921063, (72) OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain*, (68) e do estudo de extensão, ainda em andamento OCTAVE *Open*. (74) Os dados foram analisados em coortes de indução, manutenção e geral (pacientes que receberam ≥ 1 dose de citrato de tofacitinibe 5 ou 10 mg, 2x/dia).

Foram avaliados 1.157 pacientes ($\leq 6,1$ anos de tratamento com citrato de tofacitinibe) na coorte geral. Na coorte de indução, um paciente tratado com placebo apresentou TVP e um teve embolia pulmonar; em contrapartida, nenhum paciente tratado com citrato de tofacitinibe apresentou TVP ou embolia pulmonar. De forma semelhante, na coorte de manutenção, um paciente tratado com placebo teve TVP e um teve embolia pulmonar; sendo que nenhum tratado com citrato de tofacitinibe apresentou esses eventos. Na coorte geral, um paciente apresentou TVP (TI [pacientes com eventos/100 paciente-ano; IC 95%]: 0,04 [0,00 a 0,23]); quatro apresentaram embolia pulmonar (0,16 [0,04 a 0,41]); todos receberam a dose predominante de citrato de tofacitinibe de 10 mg 2x/dia; todos tinham fatores de risco para tromboembolismo venoso, além da RCU (Tabela 49).

Tabela 49. Taxas de incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar entre pacientes das coortes de indução, manutenção e gerais, segundo Sandborn *et al.*, 2019. (83)

	Coorte de indução (8 semanas)		Coorte de manutenção (52 semanas)			Coorte total (≤ 6,1 anos) ^b		
	Placebo (n=282)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (n=938)	Placebo (n=198)	Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia (n=198)	Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (n=196)	Dose Predominante Citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia (n=197)	Dose Predominante Citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia (n=960)	Citrato de tofacitinibe Todos (n=1157)
Exposição por pacientes-ano	44,8	156,2	100,4	146,2	154,3	595,5	1.808,1	2.403,6
TVP,^a n (%)	1 (0,4) ^c	0 (0,0)	1 (0,5) ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1) ^c	1 (0,1)
TI (IC 95%)	1,99 (0,05 a 11,07)	0,00 (0,00 a 2,22)	0,97 (0,02 a 5,39)	0,00 (0,00 a 2,48)	0,00 (0,00 a 2,35)	0,00 (0,00 a 0,61)	0,05 (0,00 a 0,30)	0,04 (0,00 a 0,23)
Embolia pulmonar^a n (%)	1 (0,4) ^c	0 (0,0)	1 (0,5) ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,4) ^e	4 (0,3)
TI (IC 95%)	1,98 (0,05 a 11,04)	0,00 (0,00 a 2,22)	0,98 (0,02 a 5,44)	0,00 (0,00 a 2,48)	0,00 (0,00 a 2,35)	0,00 (0,00 a 0,61)	0,21 (0,06 a 0,55)	0,16 (0,04 a 0,41)

TI: taxa de incidência; TVP: trombose venosa profunda; IC: Intervalo de confiança. ^a Excluindo eventos que ocorrem após 28 dias da última dose da coorte correspondente (exceto pacientes no estudo de extensão); nenhum evento foi relatado além de 28 dias após a última dose. ^b Os dados são de setembro de 2018. ^c A gravidade foi avaliada como moderada. ^d Um paciente apresentou dois eventos separados; o primeiro avaliado como moderado (1); o segundo avaliado como leve (1). ^e As gravidades foram avaliadas como moderadas (2) e graves (2).

Nesta análise *post hoc* de pacientes com RCU, durante a exposição ao citrato de tofacitinibe, um paciente teve TVP e quatro tiveram embolia pulmonar, todos durante o estudo de extensão aberto, na dose predominante de 10 mg duas vezes ao dia de citrato de tofacitinibe. Destaca-se, contudo, que esses pacientes apresentavam fatores de risco para tromboembolismo venoso.

Revisão sistemática

Xie *et al.*, 2019 (84) – revisão sistemática com meta-análise

Xie *et al.*, 2019 (84) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a ocorrência de EAs cardiovasculares e mortalidades em pacientes adultos com doenças inflamatórias imunomediadas tratadas com citrato de tofacitinibe. Para fins desta revisão, apenas os dados sobre RCU serão descritos.

Após revisão sistemática da literatura conduzida até março de 2019, foram incluídos ECRs que avaliaram citrato de tofacitinibe (5 mg e 10 mg, 2x/dia) em relação ao placebo. Especificamente para RCU, foram incluídos os estudos OCTAVE *Sustain*, (68) OCTAVE *Induction 1*, OCTAVE *Induction 2* (68) e *Study A3921063*. (72)

Assim, para RCU, quando citrato de tofacitinibe foi comparado ao placebo, o OR de mortalidade por todas as causas foi de 3,49 (IC 95%: 0,03 a 468,68). Apesar de não haver uma diferença significativa entre os grupos de estudo, é possível observar uma superioridade numérica do placebo, indicando uma mortalidade por todas as causas potencialmente maior neste grupo.

Na análise para os desfechos cardiovasculares também não foi observada diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe e placebo, exceto para a ocorrência de tromboembolismo venoso, que favoreceu o uso de citrato de tofacitinibe frente ao seu comparador:

- Todos os eventos cardiovasculares – OR: 0,47 (IC 95%: 0,11 a 1,99);
- Eventos cardiovasculares importantes – OR: 0,52 (IC 95%: 0,03 a 8,14);
- Tromboembolismo venoso – OR: 0,02 (IC 95%: 0,00 a 0,26).

Com base nestes achados, os autores concluíram que o uso de citrato de tofacitinibe não difere significativamente do placebo em relação à mortalidade por todas as causas, chance de ocorrência de eventos cardiovasculares e de eventos cardiovasculares importantes. Destaca-se que o uso de citrato de tofacitinibe levou a uma chance significativamente menor de ocorrência de eventos de tromboembolismo venoso, quando comparado ao placebo.

Resumos publicados em congressos

Lichtenstein *et al.*, 2020 (85) – Estudo OCTAVE *Open* (5,9 anos)

Lichtenstein *et al.*, 2020 (85) publicaram dados mais recentes (janeiro de 2020) de eficácia e segurança a partir do estudo OCTAVE *Open*. (74) Esse estudo aberto, de extensão, em longo prazo, foi conduzido em pacientes que completaram ou que não foram respondedores nos estudos de indução OCTAVE *Induction* 1 e 2 ou falharam ao tratamento no estudo OCTAVE *Sustain*. (68)

Foram incluídos 944 pacientes que receberam, pelo menos, uma dose do tratamento do estudo (até 5,9 anos). Desses, 81,5% receberam citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia, 35,8% descontinuaram por resposta clínica insuficiente e 9,9% descontinuaram devido aos EAs (excluindo piora da RCU). Os EAs e EAs graves ocorreram em 18,2% e 12,4% dos pacientes, respectivamente.

Em relação à segurança, infecções sérias foram reportadas em 3,4% dos pacientes tratados com citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia e 3,6% dentre os que receberam citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia. *Herpes zoster* foi reportado por 6,3% e 7,4% pacientes, e eventos cardiovasculares importantes por 1,1% e 0,1%, respectivamente. Já as neoplasias (exceto câncer de pele não melanoma) foram reportadas por 2,9% e 2,0% dos pacientes, e o câncer de pele não melanoma foi reportado por 2,9% e 1,4% dos pacientes tratados com citrato de tofacitinibe 5 mg e 10 mg, ambos 2x/dia, respectivamente.

Os autores concluíram que, após 5,9 anos de acompanhamento, a incidência de EAs permaneceu em linha com as taxas reportadas no estudo OCTAVE *Open*, (74) naqueles pacientes com RCU moderada a grave.

Sandborn *et al.* 2019 (86) – análise combinada

Sandborn *et al.*, 2019 (86) reportaram os dados de segurança do citrato de tofacitinibe dos programas clínicos (indução, manutenção e fase aberta) (68,72,74) para RCU com seguimento de até 5,4 anos.

Os pacientes receberam placebo, citrato de tofacitinibe 5 mg ou 10 mg, 2x/dia, e foram analisados em duas coortes: manutenção (fase III, n=592) e geral (pacientes que receberam citrato de tofacitinibe 5 mg ou 10 mg 2x/dia, dos estudos de fase II, fase III ou o estudo aberto, n=1.157; exposição de 2051 pacientes-anos; dados em novembro de 2017). As proporções e taxas de incidência foram avaliadas para os EAs de interesse especial. Adicionalmente, infecções oportunistas, neoplasias, EAs cardiovasculares importantes e perfurações gastrointestinais foram revisados por comitês de julgamento independentes. Destaca-se que os pacientes apresentavam características demográficas semelhantes entre os grupos das diferentes coortes.

Ao todo, 1.157 pacientes receberam ≥ 1 dose de citrato de tofacitinibe 5 mg ou 10 mg 2x/dia. Para a coorte geral, a maioria dos pacientes (n=956, 83%) recebeu uma dose média de citrato de tofacitinibe de 10 mg 2x/dia. As taxas de incidência para EAs de interesse especial foram: morte (0,2); infecção grave (1,9); infecção oportunista (1,2); herpes zoster (3,8); malignidade (excluindo CPNM) (0,6) ; CPNM (0,8); EAs cardiovasculares importantes (0,3) e perfurações gastrointestinais (0,1) (Tabela 50).

Tabela 50. EAs de interesse especial para cada coorte, segundo Sandborn *et al.*, 2019. (86)

	Fase de manutenção						Coorte total – Dezembro de 2016 (indução + manutenção + fase aberta)		Coorte total – Novembro de 2017 (indução + manutenção + fase aberta)	
	Placebo – N=198		Citrato de tofacitinibe 5 mg, 2x/dia – N=198		Citrato de tofacitinibe 10 mg, 2x/dia – N=196		Citrato de tofacitinibe (Todos) – N=1.157		Citrato de tofacitinibe (Todos) – N=1.157	
	N (%)	TI (IC 95%)	N (%)	TI (IC 95%)	N (%)	TI (IC 95%)	N (%)	TI (IC 95%)	N (%)	TI (IC 95%)
Morte	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,4)	4 (0,3)	0,2 (0,1 a 0,6)	5 (0,4)	0,2 (0,1 a 0,6)
Malignidades (exceto CPNM)	1 (0,5)	1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,4)	8 (0,7)	0,5 (0,2 a 1,0)	13 (1,2)	0,6 (0,3 a 1,1)
CPNM	1 (0,5)	1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,5)	3 (1,5)	1,9 (0,4 a 5,6)	11 (1,0)	0,7 (0,3 a 1,2)	16 (1,4)	0,8 (0,4 a 1,3)
EA cardiovascular importante	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 3,6)	1 (0,5)	0,7 (0,0 a 3,8)	1 (0,5)	0,6 (0,0 a 3,5)	4 (0,4)	0,2 (0,1 a 0,6)	6 (0,5)	0,3 (0,1 a 0,6)
Perfuração do trato gastrointestinal	1 (0,5)	1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0)	0,0 (0,0 a 2,4)	3 (0,3)	0,2 (0,0 a 0,5)	3 (0,3)	0,1 (0,0 a 0,4)

EAs: eventos adversos; TI: taxa de incidência; CPNM: câncer de pele não melanoma; IC: intervalo de confiança.

Os autores concluíram que o perfil de segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento de RCU é considerado manejável e similar ao observado no tratamento de outras doenças, como a artrite reumatoide. Ainda, as taxas de incidência para EAs de especial interesse não aumentaram com a exposição mais longa em relação às análises relatadas anteriormente. No entanto, foi observado um risco dose-dependente de herpes zoster.

Patel *et al.*, 2019 (87) – estudo observacional

Patel *et al.*, 2019 (87) publicaram uma descrição da efetividade do citrato de tofacitinibe no tratamento da RCU em um contexto de mundo real. Por meio de uma análise retrospectiva de dados de seis centros de tratamento de RCU dos Estados Unidos, foram avaliados pacientes com RCU ativa que receberam citrato de tofacitinibe (10 mg, 2x/dia).

O desfecho primário foi a resposta clínica (> 50% de redução nos sintomas) na semana 8, conforme determinado pela avaliação global dos investigadores. Os desfechos secundários incluíram remissão clínica na semana 8, resposta clínica/remissão na semana 16 e cicatrização endoscópica (definida como pontuação endoscópica no escore de Mayo ≤ 1 ou ausência de erosões/ulcerações) nos 6 meses iniciais do tratamento com citrato de tofacitinibe.

Foram incluídos 123 pacientes com RCU, com 5 anos de duração mediana da doença. Destes pacientes, 28,5% eram *naïve* de medicamentos biológicos, enquanto 40,7% tinham sido expostos previamente a terapias com anti-TNF e vedolizumabe. Ao todo, 96 pacientes completaram 8 semanas de tratamento com citrato de tofacitinibe, sendo que 60,8% tiveram resposta clínica e 13,5% remissão clínica na semana 8. Na semana 16 (n=74), 55,4% tiveram resposta clínica e 48,6% remissão clínica. A cicatrização endoscópica ocorreu em 64,9% (total n=57) dos pacientes.

Uma maior proporção de pacientes *naïve* ao tratamento com medicamentos biológicos obteve resposta clínica (Tabela 51).

Tabela 51. Taxa de resposta do citrato de tofacitinibe, segundo exposição previa a outras classes de medicamentos, segundo Patel *et al.*, 2019. (87)

Status de exposição previa a medicamentos biológicos	%
Resposta clínica na semana 8*	
Naïve (n=33)	81,8%
Exposição previa a uma das classes (Anti-TNF ou vedolizumabe) (n=25)	44%
Exposição previa as duas classes (Anti-TNF e vedolizumabe) (n=38)	55,3%
Resposta clínica na semana 16**	
Naïve (n=32)	81,3%
Exposição previa a uma das classes (Anti-TNF ou vedolizumabe) (n=22)	36,4%
Exposição previa as duas classes (Anti-TNF e vedolizumabe) (n=20)	35%
Cicatrização endoscópica em 6 meses***	
Naïve (n=31)	87,1%
Exposição previa a uma das classes (Anti-TNF ou vedolizumabe) (n=14)	57,1%
Exposição previa as duas classes (Anti-TNF e vedolizumabe) (n=12)	16,7%

*p=0,007, **p<0,001, *** p<0,001.

Dessa forma, o estudo concluiu que o citrato de tofacitinibe foi efetivo na indução de resposta clínica em pacientes com RCU na prática clínica.

Winthrop *et al.*, 2019 (88) – estudo observacional

Winthrop *et al.*, 2019 (88) realizaram uma análise retrospectiva do programa clínico OCTAVE (estudos de indução – fases II e III, manutenção – fase III e de extensão aberto), (68,72,74) com o objetivo de avaliar as taxas de infecção dos pacientes com RCU em tratamento com citrato de tofacitinibe nesses estudos.

Os pacientes receberam placebo ou citrato de tofacitinibe (5 mg ou 10 mg, 2x/dia) e foram analisados em três coortes: indução (fase II e fase III, n=1220); manutenção (fase III, n=592); e geral (pacientes em estudos fase II, fase III e extensão recebendo citrato de tofacitinibe 5 mg ou 10 mg, 2x/dia, n=1157). Os desfechos considerados foram as proporções e taxas de incidência para infecções de interesse especial.

No total, 1.157 pacientes receberam ≥ 1 dose de citrato de tofacitinibe 5 ou 10 mg 2x/dia, com 1.613 por 100 pacientes-ano de exposição ao citrato de tofacitinibe (mediana de 514 dias) e $\leq 4,4$ anos de tratamento. A infecção mais frequente em todas as coortes foi a nasofaringite e a taxa de incidência de infecção grave na coorte geral (1,99 [IC 95%: 1,37 a 2,79]) foi semelhante às taxas de incidência observadas na coorte de manutenção, tanto para 5 mg

(1,35 [IC 95%: 0,16 a 4,87]), quanto para 10 mg (0,64 [IC 95%: 0,02 a 3,54]). Tal resultado indica que o risco de infecção grave não aumenta com a duração do tratamento com citrato de tofacitinibe.

As infecções oportunistas foram reportadas em 21 pacientes, com uma taxa de incidência na coorte geral de 1,28 (IC 95%: 0,79 a 1,96). A maioria das infecções oportunistas foram por herpes zoster não grave (17 pacientes; TI: 1,04 [IC 95%: 0,60 a 1,66]), e se limitou, principalmente, ao envolvimento de pele.

Os autores concluíram que os eventos de infecção grave foram pouco frequentes no programa clínico de avaliação do citrato de tofacitinibe para RCU, sem agrupamento aparente de tipos específicos de eventos de infecção grave, nem dependência de dose. As infecções oportunistas ocorreram com pouca frequência, sendo o herpes zoster a mais frequente. Ainda, não foi observada evidência de risco crescente de infecção oportunista com a duração do tratamento com citrato de tofacitinibe.

5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)

Com relação a agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, em novembro de 2018, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o uso do citrato de tofacitinibe para pacientes adultos com RCU moderada a grave quando a terapia convencional ou os agentes biológicos não forem tolerados ou para os casos de resposta inadequada ao tratamento. (89)

Em 2019, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) também recomendou o uso de citrato de tofacitinibe em pacientes com RCU ativa moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a qualquer tratamento convencional ou anti-TNF. (90) Essa foi a mesma recomendação da agência escocesa (*Scottish Medicines Consortium* – SMC). (91)

De forma similar, também em 2019, a agência de avaliação de tecnologia da Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - PBAC) também recomendou o uso de citrato de tofacitinibe para pacientes adultos com RCU moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento padrão. (92)

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS

6.1 Objetivo

Elaborar uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade do tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais, comparando-se o citrato de tofacitinibe com infliximabe e vedolizumabe.

6.2 População-alvo

A população alvo do modelo é de pacientes adultos ≥ 40 anos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ofertados pelo SUS.

6.3 Horizonte de tempo

O modelo foi desenvolvido com horizonte temporal *lifetime*, neste caso, considerando o acompanhamento dos pacientes por até 60 anos.

6.4 Perspectiva

A análise foi conduzida na perspectiva do SUS como fonte pagadora dos insumos e serviços em saúde.

6.5 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o citrato de tofacitinibe em comparação ao infliximabe e vedolizumabe. Esses são os dois medicamentos biológicos disponíveis no SUS e recomendados no PCDT da RCU para os pacientes que falharam ao tratamento com medicamento convencional e apresentarem os demais critérios de elegibilidade definidos previamente. (5)

6.6 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde. (93)

6.7 Desfechos de efetividade

O desfecho clínico considerado na análise foi o de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ou QALY (*quality adjusted life years*, em inglês).

6.8 Desfechos econômicos

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente (como custos dos medicamentos, procedimentos e exames), custos para o manejo dos eventos adversos, além dos custos envolvidos na administração dos medicamentos biológicos.

Não foram considerados custos indiretos relacionados à perda de produtividade por ocorrência da doença por tratar-se da perspectiva do SUS como pagador de serviços de saúde.

6.9 Modelo econômico

A análise de custo-utilidade foi selecionada porque o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos em termos de QALY envolvidos no tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com medicamentos convencionais.

Para isso, foi desenvolvido um modelo analítico de decisão (Modelo de Markov) com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida da população elegível durante todo o horizonte temporal. O modelo acompanha os pacientes por meio de seis estados de saúde mutuamente excludentes, explicados na sequência.

Apesar do tratamento de indução com infliximabe e vedolizumabe apresentar uma duração de 6 semanas, o modelo utilizou ciclos de 8 semanas, equivalente ao período de indução do citrato de tofacitinibe. Como a indução ocorre apenas durante o primeiro ciclo de tratamento, entende-se que a diferença entre o período de indução com os biológicos e o ciclo adotado, impacta minimamente os resultados.

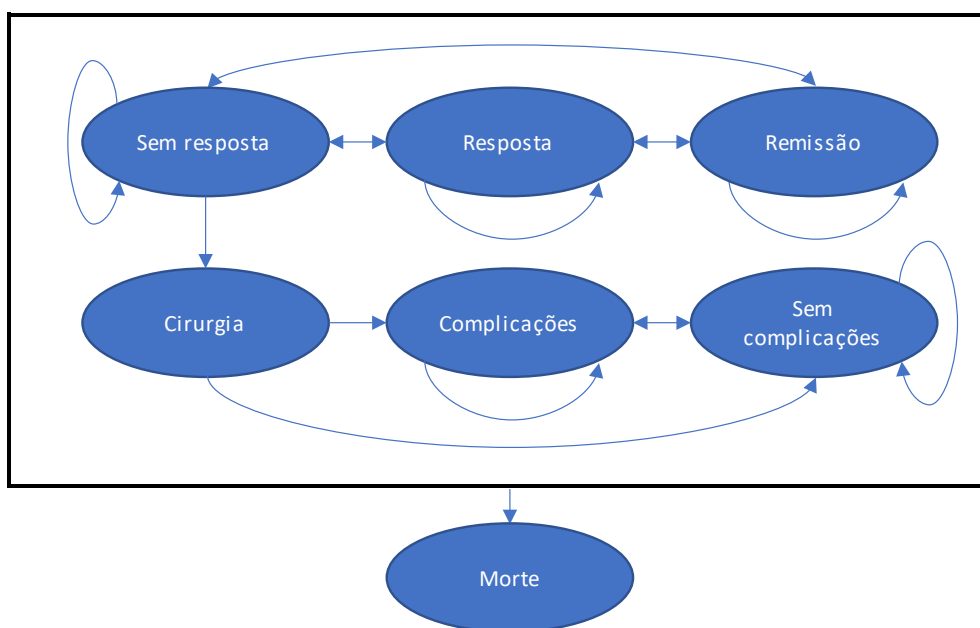


Figura 16. Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-utilidade do citrato de tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais.

Os pacientes com a doença moderada a grave entram no modelo no estado de saúde “Sem Resposta” e são designados para um dos medicamentos avaliados (citrato de tofacitinibe, infliximabe ou vedolizumabe) e monitorados quanto a resposta de indução. Para a resposta, foi adotado o critério de escore Mayo total menor ou igual a 2, sem subpontuação individual maior que 1, não considerando a subpontuação para sangramento retal.

As pessoas que obtiveram resposta na fase de indução, ou seja, transitaram para o estado “resposta clínica” ou “remissão clínica” com um dos medicamentos avaliados, permanecem no tratamento atribuído na fase de manutenção. Pacientes que não responderam durante a fase de indução, ou seja, transitaram para o estado “sem resposta”, descontinuam o tratamento. Nesse caso, esses pacientes podem ser submetidos à cirurgia de colectomia, interrompendo a farmacoterapia e entrando na parte da cirurgia do modelo de Markov até o fim do horizonte

temporal. Esses pacientes podem permanecer livres de complicação da cirurgia “estado sem complicações” ou apresentar complicações, transitando para o estado “complicações da cirurgia”.

Morte foi considerado como um estado absorvivo, podendo ocorrer a partir de qualquer um desses estados de saúde (Figura 16). Neste caso, a taxa de mortalidade foi considerada semelhante à da população geral; sendo assim, foram utilizados os dados da tábua de mortalidade de 2018, última atualização publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (94)

6.10 Dados clínicos

6.10.1 Resposta e remissão clínica

Os dados de eficácia foram obtidos de uma meta-análise em rede (NMA – *Network Meta-analysis*) desenvolvida pela empresa, a partir de uma revisão sistemática da literatura, que estimou a eficácia relativa do citrato de tofacitinibe em relação aos dois medicamentos biológicos (infliximabe e vedolizumabe)¹⁰. (95)

A NMA foi realizada por uma análise multinomial com efeitos fixos, tendo remissão clínica e resposta clínica como desfechos de interesse. A resposta clínica foi definida como: (1) redução do escore Mayo de 3 pontos ou mais e 30% ou mais, (2) redução de sub-escore de sangramento retal maior ou igual a 1 ou (3) sub-escore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1.

Os ECR OCTAVE definiram a remissão como uma pontuação total de Mayo menor que 2 pontos, sem subpontuação individual excedendo um ponto e uma subpontuação de sangramento retal de 0. (68) Para a NMA, considerou-se a remissão clínica apresentada nos demais estudos e foi definida pelo escore Mayo total menor ou igual a 2, sem subpontuação individual maior que 1, não considerando o sub-escore para sangramento retal. (72)

As probabilidades de remissão e resposta foram estimadas por meio de uma série de análises multinomiais com efeitos fixos. A análise multinomial é aplicável quando os dados

¹⁰ A referida meta-análise avaliou outros medicamentos biológicos no tratamento da retocolite ulcerativa, mas dado o objetivo do presente estudo, apenas a comparação entre citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe são apresentados.

gerados pelo ensaio são contínuos, mas as medidas de resultado são categorizadas usando um ou mais limites predefinidos. Esse é o caso de como a remissão e a resposta são medidas, utilizando a pontuação total de Mayo junto com sub-escores individuais. Os métodos utilizados nesta análise seguem as recomendações descritas pelo *Decision Support Unit (DSU)* da *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. (96)

A Tabela 52 apresenta os estudos utilizados na NMA para os comparadores de interesse. Ressalta-se que a NMA foi realizada com mais comparadores, logo a realização de uma NMA considerando apenas os estudos listados na Tabela abaixo pode diferir nos resultados apresentados e utilizados no modelo.

Tabela 52. Estudos considerados para a meta-análise em rede. (95)

Medicamento	Estudos	Fonte
Citrato de tofacitinibe	Sandborn et al., 2012	(72)
	OCTAVE-1	(97)
	OCTAVE-2	(97)
Vedolizumabe	GEMINI	(98)
Infliximabe	ACT-1	(99)
	ACT-2	(99)
	Probert et al., 2003	(100)
	Jiang et al., 2015	(101)

A Tabela 53 apresenta as probabilidades de resposta e remissão após o tratamento de indução com os medicamentos em análise.

Tabela 53. Probabilidade de resposta e remissão para pacientes na fase de indução*.

Fase de indução	Falhados aos medicamentos convencionais % (DP)
Sem resposta para resposta	
Citrato de tofacitinibe	57,18% (4,53%)
Vedolizumabe	66,54% (6,34%)
Infliximabe	72,36% (3,02%)
Sem resposta para remissão clínica	
Citrato de tofacitinibe	22,04% (3,49%)
Vedolizumabe	29,99% (6,10%)
Infliximabe	36,06% (3,39%)

* Probabilidades de transição obtidas da revisão sistemática com meta-análise em rede. (95) Os ensaios clínicos controlados por placebo incluídos na metanálise estão citados na Tabela 52. DP: Desvio padrão.

A Tabela 54 apresenta a probabilidade de resposta após o tratamento na fase de indução e a probabilidade de manter esta resposta ou apresentar remissão após um ano de tratamento.

Tabela 54. Probabilidade de resposta e remissão para pacientes em fase de manutenção.*

Fase de manutenção	Sem exposição prévia a biológicos % (DP)
Resposta para resposta	
Citrato de tofacitinibe	58,53% (10,21%)
Vedolizumabe	46,79% (5,09%)
Infliximabe	45,72% (6,28%)
Resposta para remissão clínica	
Citrato de tofacitinibe	46,67% (10,45%)
Vedolizumabe	40,25% (5,40%)
Infliximabe	34,22% (5,87%)

* Probabilidades de transição obtidas da revisão sistemática com metanálise em rede. (95) Os ensaios clínicos controlados por placebo incluídos na metanálise estão citados na Tabela 52. DP: Desvio padrão.

Na análise *post-hoc* do estudo OCTAVE *Sustain*, (102) o braço de citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia mostrou que há diferença entre as probabilidades de transição nas primeiras 24 semanas de tratamento e do período de 24 até 52 semanas. Para representar a transição do paciente ao longo do primeiro ano de manutenção de forma mais precisa, segmentou-se as probabilidades de transição para as primeiras 24 semanas de tratamento e para as semanas 24 até 52. (97)

Para isto, foram consultadas na análise *post-hoc* do estudo OCTAVE *Sustain*, (102) a distribuição de pacientes sem resposta, com resposta e com remissão ao longo do tratamento com citrato de tofacitinibe no início do tratamento, em 24 e em 52 semanas. Em seguida, aplicou-se esta distribuição nos resultados da NMA para calcular as probabilidades de transição para as primeiras 24 semanas de tratamento e para as semanas 24 até 52. (97)

A Tabela 55 apresenta as probabilidades de transição para o ciclo de 8 semanas na população sem exposição prévia a biológicos.

Tabela 55. Probabilidades de transição em 8 semanas: Pacientes sem exposição prévia a biológicos. (97)

Transição	Tratamento	Até 24 semanas	De 24 até 52 semanas
Remissão para remissão	Citrato de tofacitinibe	87,51%	93,02%
	Vedolizumabe	83,52%	93,10%
	Infliximabe	79,88%	92,78%
Remissão para resposta	Citrato de tofacitinibe	4,29%	5,37%
	Vedolizumabe	2,90%	3,36%
	Infliximabe	3,70%	7,22%
Remissão para RCU ativa	Citrato de tofacitinibe	8,20%	1,61%
	Vedolizumabe	13,58%	3,54%
	Infliximabe	16,42%	0,00%
Resposta para remissão	Citrato de tofacitinibe	10,67%	13,84%
	Vedolizumabe	9,05%	18,22%
	Infliximabe	7,58%	11,49%
Resposta para resposta	Citrato de tofacitinibe	77,22%	67,77%
	Vedolizumabe	71,18%	66,13%

	Infliximabe	74,38%	68,50%
	Citrato de tofacitinibe	12,11%	18,40%
Resposta para RCU ativa	Vedolizumabe	19,77%	15,64%
	Infliximabe	18,05%	20,01%

6.10.2 Segurança

Para a seleção e a frequência dos EAs relacionados a cada um dos medicamentos avaliados e incluídos no modelo econômico foram considerados os respectivos estudos pivotais da intervenção (citrato de tofacitinibe) e dos comparadores biológicos. (68,99–101,103–105) Assim, a Tabela 56 apresenta a probabilidade anual de ocorrência de EAs relacionados ao tratamento, sendo a mesma considerada uma única vez após o início do tratamento. Essa premissa foi considerada para simplificar o modelo, tendo em vista a incerteza de como as probabilidades de eventos adversos mudariam para além da duração dos ensaios.

Tabela 56. Perfil de eventos adversos para cada medicamento incluído no modelo, considerando-se os respectivos ensaios clínicos (intervenção e comparadores biológicos). (68,99–101,103–105)

Evento adverso	Citrato de tofacitinibe	Vedolizumabe	Infliximabe
Sepse	0,80%	1,34%	2,49%
Infecção do trato respiratório superior	3,80%	8,39%	16,32%
Tuberculose	0,00%	NR*	NR*
Malignidades	0,20%	0,12%	NR
EA relacionado a infusão	NR	3,51%	8,29%
Herpes zoster	1,30%	0%	NR*

*NR: Não reportado

6.10.3 Colectomia

Foi considerada a necessidade da realização de colectomia em pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento. O risco anual da necessidade de cirurgia, estratificado por tempo após o diagnóstico, foi calculado a partir do estudo conduzido por Targownik et al., 2012 (106) e está mostrado na (Tabela 57). Esse foi um estudo que teve como objetivo determinar a incidência de colectomia em pacientes com RCU e identificar os fatores de risco associados. Para isso, utilizou-se do banco de dados de doenças inflamatórias intestinais da Universidade de Manitoba (Winnipeg/Canadá), que contém dados de até 25 anos de acompanhamento pós-diagnóstico de pacientes.

Tabela 57. Risco anual de colectomia em função do tempo após o diagnóstico de retocolite ulcerativa, segundo a análise conduzida por Targownik et al., 2012. (106)

Tempo desde o diagnóstico da doença	Risco anual de colectomia
0 a 90 dias	7,11%
90 dias a 1 ano	2,38%
1 a 5 anos	1,02%
5 a 10 anos	0,57%
10 a 20 anos	0,45%

* O estudo original reportou dados gerais do risco de colectomia, mas considerando os aspectos do modelo, essas taxas foram anualizadas. Os valores de risco de colectomia apresentados no estudo conduzido por Targownik et al. 2012 foram: 90 dias = 1,8% (1,5% –2,3%); 1 ano = 3,6% (3,0% –4,2%); 5 anos = 7,6% (6,7% –8,5%); 10 anos = 10,4% (9,4% –11,5%); 20 anos = 14,8% (13,0% –16,5%).

Os pacientes que realizaram colectomia foram segmentados para anastomose ileal com bolsa anal ou ileostomia permanente, considerando-se as frequências obtidas do estudo conduzido por Loftus et al., 2008. (107) Esta foi uma análise retrospectiva que avaliou dados de uma coorte de pacientes com RCU que foram submetidos à colectomia, avaliando-se os procedimentos cirúrgicos necessários e as complicações pós-cirurgia de acordo com a categoria do procedimento cirúrgico. As colectomias foram classificadas em quatro categorias com base no tipo de procedimento que ocorreu na data da primeira colectomia: proctocolectomia total (TPC) com bolsa ileal-anastomose anal; colectomia subtotal com ileostomia e bolsa de Hartmann ou anastomose ileorretal; TPC com ileostomia; e colectomia parcial. Desse estudo, também foram obtidas as frequências de complicações a longo prazo em pacientes que realizaram a cirurgia.

Já para as complicações a curto prazo, foram considerados os dados publicados por Causey et al., 2013. (108) Nesse caso, trata-se de um estudo que investigou os desdobramentos pós-cirurgia de pacientes submetidos à colectomia para RCU. Foi analisado o banco de dados de abrangência nacional, *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database* (ACS-NSQIP), entre 2005 e 2008. Os dados foram classificados de acordo com o procedimento realizado e analisados para os resultados após 30 dias. Os agrupamentos incluíram: colectomia parcial, colectomia abdominal total, proctocolectomia total com ileostomia, e proctocolectomia total com bolsa ileal anastomose anal.

Tabela 58. Complicações da colectomia em pacientes com retocolite ulcerativa, a partir dos estudos conduzidos por Loftus et al., 2008 e Causey et al., 2013. (107,108)

	Anastomose	Ileostomia	Fonte
Distribuição do tipo de colectomia	79%	21%	(107)
Complicações			
Curto prazo			
Sepse	8,70%	11,90%	(108)
Infecção da ferida	1,30%	4,50%	(108)
Morte	0,00%	1,49%	(108)
Longo prazo			
Obstrução intestinal	17,50%	8,30%	(107)
Sepse	26,30%	16,80%	(107)
Fistula anal	20,20%	0,00%	(107)

Sabe-se que os pacientes que fazem colectomia demandam procedimentos adicionais, como colostomia, por exemplo. Assim, também a partir do estudo conduzido por Loftus et al., 2008 acima descrito, (107) a Tabela 59 mostra o tipo e a frequência desses procedimentos usados no modelo econômico.

Tabela 59. Tipo e frequência de procedimento adicionais demandados por pacientes que realizaram colectomia, de acordo com Loftus et al., 2008. (107)

Procedimento subsequente	Anastomose	Ileostomia
Colostomia	10,80%	6,80%
Fechamento de enterostomia	71,20%	17,20%
Enterectomia	11,70%	3,40%
Colectomia	1,80%	3,40%
Protectomia	0,00%	0,00%
Sem acompanhamento	4,50%	69,20%

6.10.4 Utilidade

Não foram encontrados dados nacionais de utilidade para pacientes com RCU, por isso, foram empregados dados da literatura internacional. Assim, os valores de utilidade usados no modelo foram estimados com base nos resultados do questionário EQ-5D obtidos do estudo *post-hoc* com dados do OCTAVE *Induction* 1 e 2 para a fase de indução, e estudo *post-hoc* com os dados do OCTAVE *Sustain* para a fase de manutenção. (97,102)

Para os pacientes submetidos à colectomia foram atribuídos utilidade diferente para o resto de suas vidas. No entanto, como a colectomia não foi avaliada nos estudos OCTAVE, a utilidade dos pacientes na pós-colectomia foi obtida do estudo de Swinburn et al. 2012, (109) que avaliou 230 pacientes que responderam a uma pesquisa *online* que incluiu o questionário

EQ-5D. As pontuações de utilidade obtidas foram comparadas de acordo com a gravidade da doença, entre pacientes no pós-operatórios *versus* pacientes que não realizaram procedimento cirúrgico, e entre paciente no pós-operatórios *versus* um grupo controle.

Para os eventos adversos, considerou-se as desutilidades descritas no relatório de avaliação do NICE para a incorporação do vedolizumabe. (110) Devido a ausência de dados para a desutilidade da infecção do trato respiratório superior, assumiu-se o valor referente a tuberculose, também obtido do relatório do NICE para o medicamento vedolizumabe. (110) Por fim, o valor de desutilidade para pacientes com herpes zoster foi obtido do estudo conduzido por Drolet et al., 2010, (111) que avaliou entre 2005 e 2006 pacientes ambulatoriais com 50 anos ou mais com herpes zoster. Para medir a intensidade da dor e sua interferência nas atividades da vida diária, utilizou-se o *Zoster Brief Pain Inventory*, e o questionário EuroQol EQ-5D foi aplicado para medir a qualidade de vida dos pacientes.

Os valores de utilidade e desutilidade utilizadas no modelo, com as respectivas fontes, estão apresentados na Tabela 60.

Tabela 60. Dados de utilidade e desutilidade usados no modelo de custo-utilidade do citrato de tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. (97,102,110–112)

Estado de saúde	Utilidade (DP)	Referência
Indução		
Remissão	0,888 (0,010)	(97,102)
Resposta	0,841 (0,009)	(97,102)
Sem resposta	0,687 (0,011)	(97,102)
Manutenção		
Remissão	0,926 (0,009)	(97,102)
Resposta	0,872 (0,021)	(97,102)
Sem resposta	0,783 (0,050)	(97,102)
Pós-colectomia	0,59	(109)
Desutilidade para eventos adversos		
Sepse	-0,520	(110)
Infecção do trato respiratório superior	-0,550*	(110)
Tuberculose	-0,550	(110)
Malignidades	-0,195	(110)
EA relacionado a infusão	-0,030	(110)
Herpes zoster	-0,380	(111)

* Devido a ausência de dados para a desutilidade da infecção do trato respiratório superior, assumiu-se o valor referente a tuberculose.

6.11 Utilização de insumos e custos

Todos os custos inseridos no modelo estão explicados na sequência.

6.11.1 Custo de tratamento

Os custos de tratamento da RCU com citrato de tofacitinibe, infliximabe ou vedolizumabe foram calculados empregando-se a posologia recomendada nas respectivas bulas desses medicamentos, conforme mostrado na Tabela 61. Além disso, para a definição da dose média do infliximabe (peso-dependente), assumiu-se o peso médio de 70 kg por pessoa, conforme relatório CONITEC nº 480/2019. (73)

Tabela 61. Regime posológico e quantidade necessária por paciente, estratificado por indução e manutenção de cada medicamento avaliado no modelo. (50,53,56)

Medicamento	Posologia	Quantidade na indução	Quantidade no 1º ano da manutenção	Quantidade demais anos da manutenção
Citrato de tofacitinibe 5 mg	10 mg 2x/ dia nas semanas de 0 a 8 e posteriormente 5 mg 2x/dia.	224	616	728
Infliximabe 100 mg	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6, e posteriormente, a cada 8 semanas	12	23	26
Vedolizumabe 300 mg	300 mg nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente 300 mg a cada 8 semanas	3	6	7

Para os preços unitários dos medicamentos que estão mostrados na Tabela 62, foram usados os seguintes critérios:

- a) **Citrato de tofacitinibe 5mg:** Considerou-se o preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde na sua última aquisição e que foi expresso no contrato nº 183, de junho de 2020, ou seja, R\$ 13,61 por cápsula de 5mg. (113) Cumpre informar que este preço contém todos os impostos (ICMS e PIS/COFINS), visto que o medicamento não tem desoneração, como acontece com o infliximabe.
- b) **Infliximabe 100mg:** Considerou-se o preço unitário mais recente (R\$ 797,73) praticado no âmbito do contrato assinado entre o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e a Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica (Bionovis) (Contrato nº 424 de 2019). (114)
- c) **Vedolizumabe 300mg:** Como até a finalização deste documento não foi possível localizar nenhuma aquisição pelo Ministério da Saúde, empregou-se para o vedolizumabe, o mesmo custo de tratamento com infliximabe. Esse

critério foi adotado porque a CONITEC, em seu relatório nº 480/2019, considerou a incorporação desse biológico no SUS ao limite do custo de tratamento com infliximabe. Com um peso médio de 70 kg e a posologia de 5 mg/kg, a dose indicada para o tratamento com infliximabe é de 350 mg por administração, ou seja, 3,5 frascos de 100 mg. Considerando o desperdício de dose, foram utilizadas 4 unidades de infliximabe 100 mg a cada administração para realizar o cálculo do custo de tratamento com vedolizumabe 300 mg, totalizando R\$ 3.190,92.

Tabela 62. Preço unitário dos medicamentos indicados no tratamento da retocolite ulcerativa e incluídos no modelo.

Medicamento	Preço unitário	Referência
Citrato de tofacitinibe 5 mg	R\$ 13,61	(113)
Infliximabe 100 mg	R\$ 797,73	(114)
Vedolizumabe 300 mg	R\$ 3.190,92	Calculado*

* Ver comentário no item “c” acima

Considerando os critérios acima adotados, a Tabela 63 mostra o custo do tratamento de indução e manutenção da RCU com os três medicamentos inseridos no modelo.

Tabela 63. Comparação do custo de tratamento da RCU com citrato de tofacitinibe e os demais biológicos.

Apresentação	Custo da indução	Custo da manutenção - 1º ano	Custo da manutenção – Demais anos
Citrato de tofacitinibe 5 mg	R\$ 3.048,64	R\$ 8.383,76	R\$ 9.908,08
Infliximabe 100 mg	R\$ 9.882,15	R\$ 18.940,79	R\$ 21.411,33
Vedolizumabe 300 mg	R\$ 9.882,15	R\$ 18.940,79	R\$ 21.411,33

6.11.2 Custo de administração

Além dos custos da aquisição direta dos medicamentos, foi acrescentado o custo da administração, por via endovenosa, do infliximabe e vedolizumabe. Para isso, foi considerado o valor diário de uma Autorização de Internação Hospitalar (AIH) para Doença de Crohn e Colite Ulcerativa apresentado no DATASUS (R\$103,13). Esse foi o mesmo critério usado no relatório CONITEC nº 480/2020. (73)

Por ser um medicamento de uso oral, esses custos de administração não são aplicados ao citrato de tofacitinibe.

6.11.3 Custo acompanhamento dos pacientes

Para definir os custos totais com o acompanhamento dos pacientes, tomou-se como base, o padrão de uso de recursos em saúde descrito por Tsai *et al.* 2008. (115) Trata-se de uma análise de custo-efetividade que avaliou a progressão de uma coorte de pacientes com RCU moderada a grave em tratamento com infliximabe em comparação com o tratamento convencional com imunomoduladores e/ou corticoides.

Para isso, foram considerados consultas médicas, hospitalizações, exames e endoscopias eletivas, sendo que as frequências foram segmentadas pelos estados de saúde utilizados no modelo (Tabela 64).

Tabela 64. Frequência dos procedimentos usados por pacientes com retocolite ulcerativa para acompanhamento anual da doença, estratificados por estado de saúde. (115)

Estado de saúde	Consulta	Hospitalização	Exames bioquímicos	Colonoscopia eletiva
Remissão	2,00	0,20	3,25	0,20
Resposta	4,50	1,20	3,90	0,50
Sem resposta	6,50	1,50	6,50	2,00
Pós-ileostomia	1,50	0,15	1,50	1,25
Pós-anastomose	1,50	0,15	1,50	1,25

Os valores de cada procedimento acima foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), Tabnet ou calculado por meio de microcusteio. No caso do Tabnet, usou-se a base de dados hospitalares de acesso público, considerando-se a média dos valores aprovados no ano de 2019, último período anual completo disponível. Já no caso do microcusteio, levou em consideração o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP.

Os procedimentos para acompanhamento da doença estão abaixo descritos em detalhes. A Tabela 65 apresenta, resumidamente, esses valores.

- a) **Consulta:** Foi considerado o procedimento 0301010072 – Consulta médica em atenção especializada. (116)
- b) **Hospitalização:** Foi considerado o valor médio do procedimento 0303070099 - AIH - Tratamento de enterites e colites não infecciosas. (73)
- c) **Exames bioquímicos:** Foram calculados por microcusteio a partir dos procedimentos 0202020380 - Hemograma completo, 0202020150 -

Determinação de velocidade de hemossedimentação e 0202030202 - Dosagem de proteína c reativa. (116)

- d) **Colonoscopia:** Foi considerado o procedimento 0209010029 – Colonoscopia.(116)

Tabela 65. Valores unitários correspondentes aos procedimentos necessários para o acompanhamento dos pacientes com retocolite ulcerativa. (116,117)

Procedimento ambulatorial	Valor unitário	Procedimento	Fonte
Consulta	R\$ 10,00	03.01.01.007-2	SIGTAP (116)
Hospitalização	R\$ 377,64	03.03.07.009-9	SIGTAP (116)
Exames bioquímicos	R\$ 9,67	-	Microcusteio (Anexo 5)
Colonoscopia	R\$ 112,66	02.09.01.002-9	SIGTAP (116)

Para os procedimentos cirúrgicos, foram considerados os valores das respectivas AIH definidos pelo SUS conforme mostrado na Tabela 66.

Tabela 66. Valores de cada um dos procedimentos cirúrgicos incluídos no modelo. (117)

Procedimento cirúrgico	Valor	Procedimento	Fonte
Anastomose	R\$ 2.873,30	04.07.02.018-7	TABNET (117)
Ileostomia	R\$ 2.319,89	04.07.02.030-6	
Colostomia	R\$ 2.561,50	04.07.02.010-1	
Fechamento de enterostomia	R\$ 1.116,08	04.07.02.024-1	
Enterectomia	R\$ 3.825,58	04.07.02.017-9	
Colectomia	R\$ 1.658,40	04.07.02.008-0	
Proctectomia	R\$ 1.099,64	04.07.02.002-0	

Com base nestes valores, a Tabela abaixo detalha os custos incluídos no modelo, por estado de saúde.

Tabela 67. Custos incluídos no modelo, estratificados por estado de saúde.

Procedimento	Custos	Remissão		Resposta		Sem resposta		Pós-ileostomia		Pós-Anastomose	
		Qtidade	Total (R\$)	Qtidade	Total (R\$)	Qtidade	Total (R\$)	Qtidade	Total (R\$)	Qtidade	Total (R\$)
Ambulatorial											
Consulta	R\$ 10,00	2,00	R\$20,00	4,50	R\$45,00	6,50	R\$65,00	1,50	R\$15,00	1,50	R\$15,00
Hospitalização	R\$ 377,64	0,20	R\$75,53	1,20	R\$453,17	1,50	R\$566,46	0,15	R\$56,65	0,15	R\$56,65
Exames bioquímicos	R\$ 9,67	3,25	R\$31,43	3,90	R\$37,71	6,50	R\$62,86	1,50	R\$14,51	1,50	R\$14,51
Endoscopia eletiva	R\$ 112,66	0,20	R\$22,53	0,50	R\$56,33	2,00	R\$225,32	1,25	R\$140,83	1,25	R\$140,83
Total ambulatorial			R\$149,49		R\$592,21		R\$919,64		R\$226,98		R\$226,98
Cirúrgico											
Anastomose	R\$ 2.873,30	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	6,80%	R\$195,38	10,80%	R\$310,32
Ileostomia	R\$ 2.319,89	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	17,20%	R\$494,21	71,20%	R\$2.045,79
Colostomia	R\$ 2.561,50	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	3,40%	R\$97,69	11,70%	R\$336,18
Fechamento de enterostomia	R\$ 1.116,08	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	3,40%	R\$97,69	1,80%	R\$51,72
Enterectomia	R\$ 3.825,58	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	0,00%	R\$0,00	0,00%	R\$0,00
Colectomia	R\$ 1.658,40	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	6,80%	R\$195,38	10,80%	R\$310,32
Proctectomia	R\$ 1.099,64	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	-	R\$ 0,00	17,20%	R\$494,21	71,20%	R\$2.045,79
Total cirúrgico			R\$ 0,00		R\$ 0,00		R\$ 0,00		R\$1.574,56		R\$5.100,12
TOTAL (R\$)			R\$ 149,49		R\$ 592,21		R\$ 919,64		R\$1.801,55		R\$5.327,09

6.11.4 Custo dos eventos adversos e complicações relacionadas à cirurgia

Os custos do manejo dos EAs relacionados ao tratamento medicamentoso e as complicações relacionadas à cirurgia foram calculados e estão mostrados na Tabela abaixo. Os custos envolvidos no manejo da infecção do trato respiratório superior, malignidades e herpes zoster foram definidos por microcusteio. Como explicado acima, no caso do microcusteio, levou em consideração o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e os valores de reembolso definidos na Tabela SIGTAP. Os detalhes estão mostrados na Tabela 68.

Tabela 68. Custos do manejo dos eventos adversos relacionados ao tratamento e aos procedimentos cirúrgicos.

Evento	Valor	Procedimento	Referência
Relacionado à cirurgia			
Sepse	R\$ 2.883,82	03.03.01.003-7	TABNET (117)
Relacionados ao tratamento			
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 27,20	NA	Microcusteio (Anexo 5)
Tuberculose	R\$ 627,97	NA	Microcusteio (Anexo 5)
Malignidades	R\$ 7.242,75	NA	Microcusteio (Anexo 5)
Evento adverso relacionado à infusão	R\$ 577,77	03.03.06.005-0	TABNET (117)
Herpes zoster	R\$ 318,66	NA	Microcusteio (Anexo 5)
Obstrução intestinal	R\$ 1.087,11	04.07.02.023-3	TABNET (117)
Fístula anal	R\$ 303,02	04.07.02.027-6	TABNET (117)

6.12 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas com o objetivo de avaliar a robustez do modelo e identificar as variáveis que, possivelmente, possam interferir nos resultados base.

6.12.1 Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade univariadas ou determinísticas consideram variações em um único parâmetro por vez, mantendo-se constantes os demais. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite, sendo que os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Considerando a variação dos parâmetros da análise, foi avaliado o impacto sobre o desfecho QALY. As variáveis testadas foram as seguintes:

- a) **Taxa de desconto:** Variada de 0% a 10%, segundo recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (93)
- b) **Probabilidade de resposta e remissão na fase de indução e de manutenção:** Variadas de acordo com os desvios padrões apresentados na Tabela 53 e Tabela 54.
- c) **Utilidade:** Os valores de utilidade dos estados de saúde com resposta, remissão, sem resposta e pós-colectomia foram variados de acordo com os desvios padrões apresentados na Tabela 60.

Por fim, os parâmetros de custo, EAs relacionados ao tratamento, complicações relacionadas a colectomia, risco de procedimentos subsequentes a colectomia e a frequência de uso dos recursos de saúde para o acompanhamento foram variados em $\pm 20\%$.

6.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística é um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. Neste caso, os diversos parâmetros são variados simultaneamente, sendo que a cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, refletindo a variação entre pacientes na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram na coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, por meio da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, definido previamente. Neste caso, a análise foi calculada com 1.000 iterações, adotando-se um limite de R\$ 103.599 por QALY, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional, no ano de 2019¹¹.

Com exceção do desconto, todos os parâmetros testados na análise de sensibilidade univariada foram considerados na análise de sensibilidade probabilística.

¹¹ Cumpre informar que foi adotado a mesma relação PIB per capita usada pela CONITEC em seu relatório nº 480/2019 porque, como sabido, o Brasil não tem um limiar de custo-efetividade definido oficialmente.

6.13 Resultados

6.13.1 Relação de custo-efetividade incremental

Os resultados dos custos e efetividade estão apresentados na Tabela 69, sendo que os resultados da relação de custo-efetividade incremental para o desfecho QALY estão na Tabela 70. Pode-se perceber que o tratamento com citrato de tofacitinibe apresentou um menor custo total em relação ao vedolizumabe e infliximabe, na ordem de R\$ 19,54 mil e R\$ 23,07 mil, respectivamente. Ao avaliar a efetividade, o citrato de tofacitinibe apresentou ganho de QALY em relação ao vedolizumabe (+ 0,013) e perda mínima em relação ao infliximabe (-0,001). Nesses casos, o citrato de tofacitinibe se mostrou dominante em relação ao vedolizumabe e com menor custo e menor efetividade em relação ao infliximabe.

Tabela 69. Resultados de custos e efetividade do citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe para a população com retocolite ulcerativa moderada a grave e que não respondeu ao tratamento com medicamentos sintéticos convencionais.

Desfecho	Citrato de tofacitinibe	Vedolizumabe	Infliximabe
Custo Total	R\$32.093,92	R\$51.642,64	R\$55.167,78
Medicamento	R\$15.537,55	R\$33.920,89	R\$37.356,13
Administração	R\$0,00	R\$1.096,32	R\$1.207,34
Acompanhamento	R\$472,95	R\$425,62	R\$505,67
Pré-cirurgia	R\$12.071,97	R\$12.138,05	R\$12.034,95
Pós-cirurgia	R\$1.980,50	R\$1.991,83	R\$1.968,68
Colectomia	R\$284,15	R\$285,41	R\$281,35
Eventos adversos/Complicações			
Tratamento	R\$42,33	R\$68,88	R\$122,92
Pós-cirurgia	R\$1.704,47	R\$1.715,65	R\$1.690,74
Efetividade (QALY)	12.967	12.955	12.968

Tabela 70. Razão de custo-efetividade incremental do citrato de tofacitinibe em comparação ao vedolizumabe e infliximabe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento com medicamentos sintéticos convencionais.

Estratégia	Custo total	Custo incremental	QALY	QALY incremental	RCEI
Citrato de tofacitinibe	R\$32.093,92	-	12,967	-	-
Vedolizumabe	R\$51.642,64	-R\$19.548,64	12,955	0,013	Dominante
Infliximabe	R\$55.167,78	-R\$23.073,86	12,968	-0,001	Menor custo com menor eficácia

6.13.2 Análise de sensibilidade determinística

Para a comparação entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe, a análise de sensibilidade univariada confirmou a robustez para o desfecho econômico, onde todos os cenários apresentaram um menor custo de tratamento com citrato de tofacitinibe, com uma redução de custo variando entre R\$ 11,48 mil a R\$ 28,62 mil. Nesta comparação, os desfechos de QALY oscilaram entre uma perda de 0,0947 e um ganho de 0,1336.

Quando comparado com infliximabe, o menor custo de tratamento com citrato de tofacitinibe ocorreu em todos os cenários, com um custo incremental a menor, variando entre R\$ 13,14 mil a R\$ 31,32 mil. O QALY variou entre uma perda de 0,1101 e um ganho de 0,1182.

Os cenários avaliados demonstraram que o uso do citrato de tofacitinibe leva a uma redução de custos quando comparado ao infliximabe e vedolizumabe. Com relação a efetividade, a diferença de QALY apresentada pela comparação entre as alternativas é de pequena magnitude; portanto, é esperada que a variação dos parâmetros relacionados à qualidade de vida influencia diretamente na RCEI.

A Figura 17 apresenta o diagrama de tornado da comparação entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe, podendo-se observar que os parâmetros de maior sensibilidade são os de eficácia, que se referem as probabilidades de resposta e remissão na fase de indução e de manutenção do tratamento da RCU.

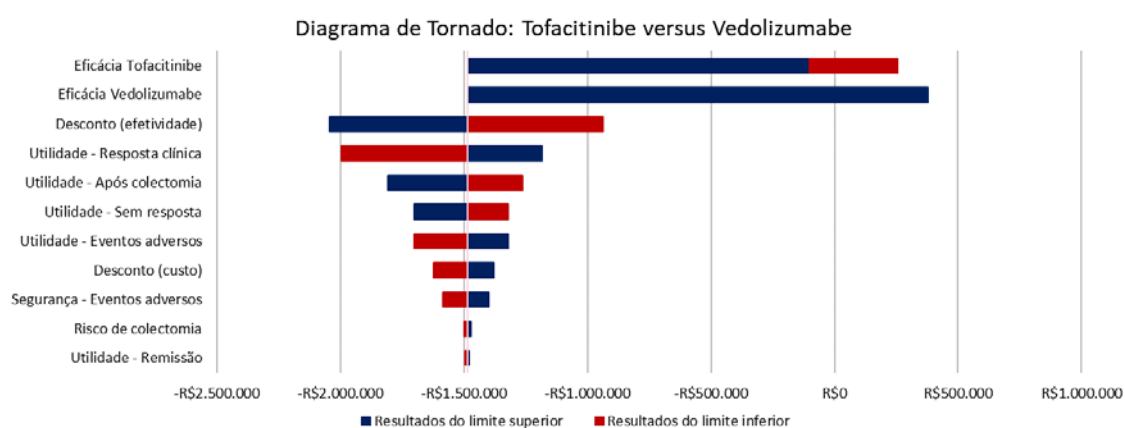


Figura 17. Diagrama de tornado - citrato de tofacitinibe versus vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.

Na comparação entre citrato de tofacitinibe e infliximabe, observa-se que os parâmetros de maior impacto são os valores de utilidades dos eventos adversos e taxa de descontos nos dados de efetividade, conforme mostrado na Figura 18.

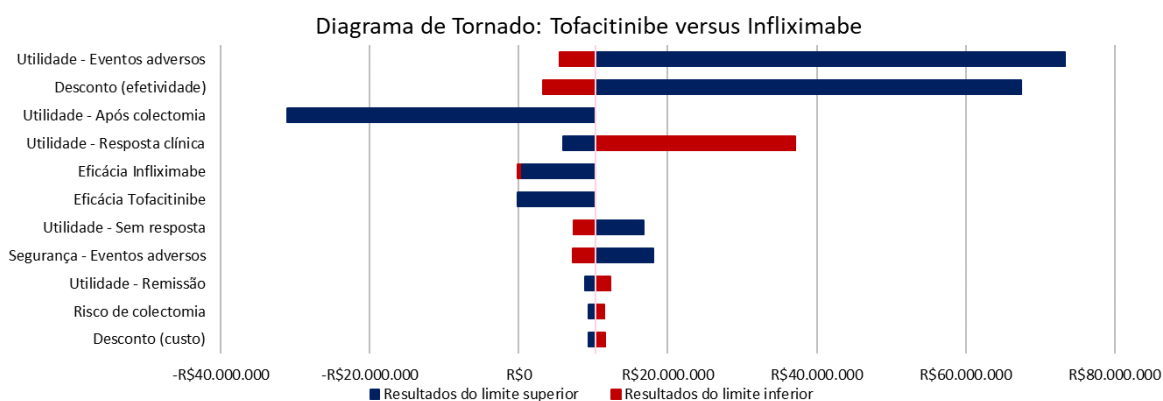


Figura 18. Diagrama de tornado - citrato de tofacitinibe *versus* infliximabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.

6.13.3 Análise de sensibilidade probabilística

Os planos de custo-efetividade incremental da comparação entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe e citrato de tofacitinibe e infliximabe estão apresentados nas Figura 19 e Figura 20. Pode-se verificar que o citrato de tofacitinibe apresentou menor custo em relação aos dois comparadores em todas as 1.000 iterações empreendidas, demonstrando que o modelo de custo-utilidade apresenta um resultado robusto para o custo.

Para o desfecho efetividade, 38,8% e 46,9% das iterações empreendidas resultaram em ganhos de QALY com o tratamento com citrato de tofacitinibe quando comparado ao vedolizumabe e infliximabe, respectivamente. Esses resultados indicam não haver diferença significativa em termos de QALY quando a comparação ocorre entre citrato de tofacitinibe e esses dois medicamentos biológicos no tratamento da RCU moderada a grave.

Esses resultados de efetividade encontram respaldo na literatura, visto que as meta-análises realizadas por Singh *et al.*, 2020 (57) e Paschos *et al.*, 2018 (58) e descritas na seção de evidências deste documento, já tinham demonstrado que não há diferenças estatisticamente significativas entre citrato de tofacitinibe e infliximabe e vedolizumabe em pacientes que não responderam ao tratamento com medicamentos convencionais.

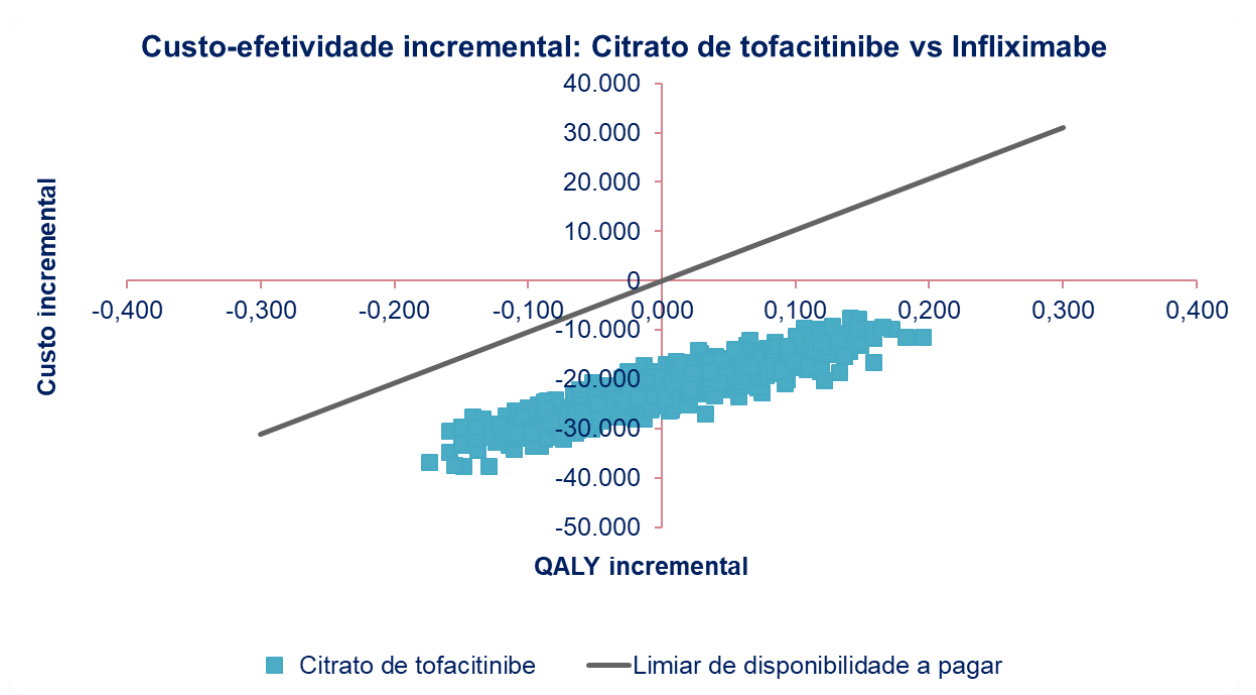


Figura 19. Plano de custo-efetividade incremental entre citrato de tofacitinibe e infliximabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.

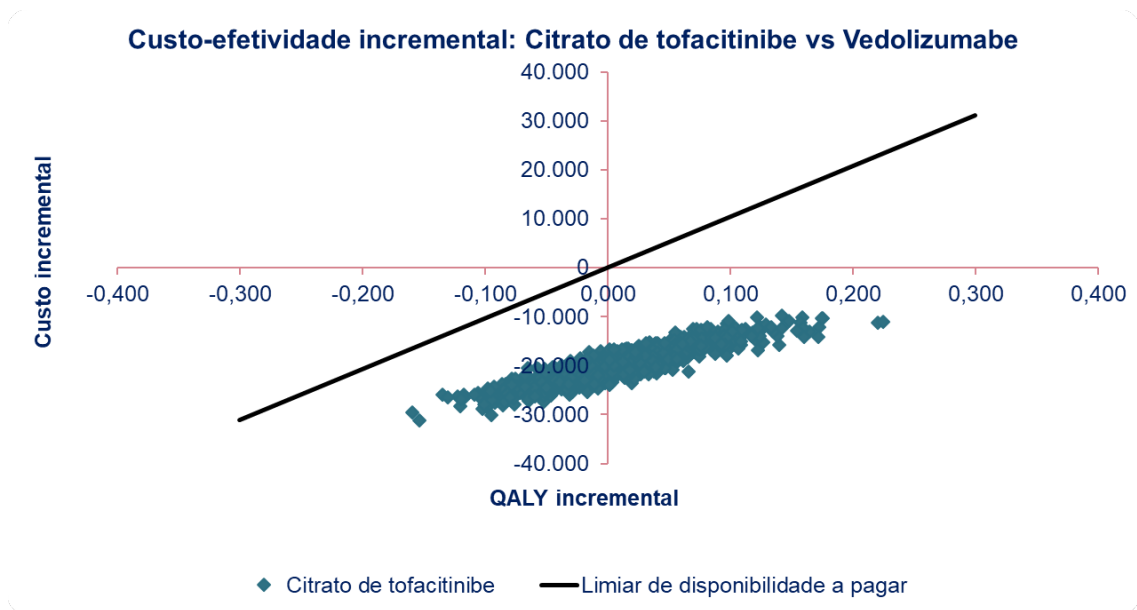


Figura 20. Plano de custo-efetividade incremental entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave e refratários ao tratamento com medicamentos convencionais.

A comparação entre as estratégias de tratamento da RCU (citrato de tofacitinibe *versus* vedolizumabe e citrato de tofacitinibe *versus* infliximabe) usada na análise de

sensibilidade probabilística foi plotada na curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Ou seja, avaliou-se a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo dentro de um limiar de disposição a pagar definido previamente. Conforme mostrado na Figura 21, o citrato de tofacitinibe apresentou uma aceitabilidade de 100%, tanto no limiar de 1x/PIB per capta quanto 3x/PIB per capta.

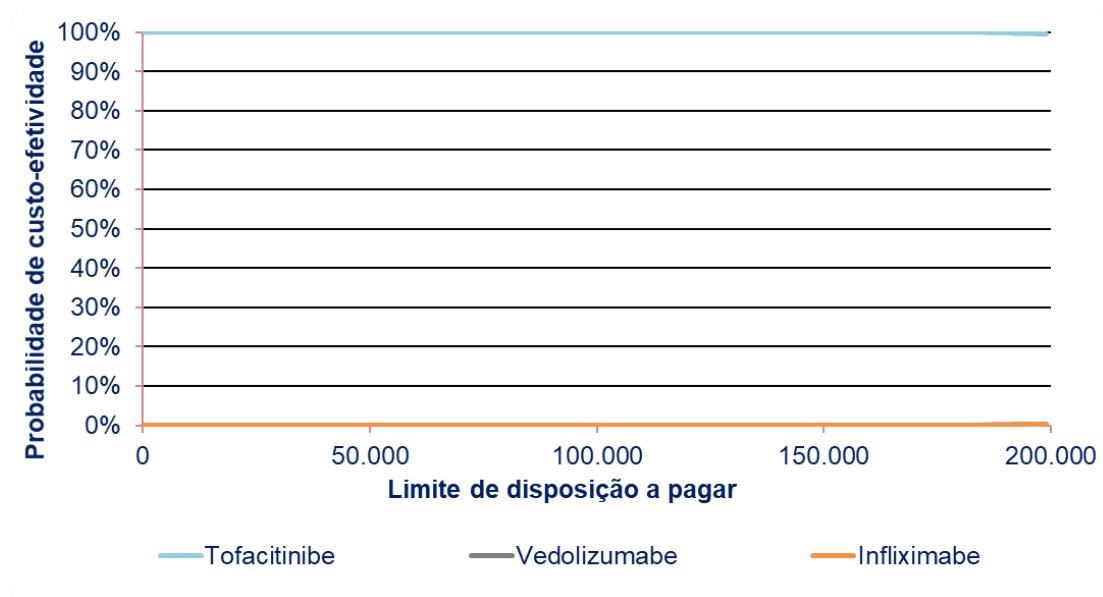


Figura 21. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade por QALY.

Apesar dos resultados robustos encontrados neste modelo, é importante destacar que, como todos os modelos econômicos, há limitações. Nesse caso específico, a principal limitação está relacionada ao fato de que as probabilidades de transição foram obtidas de comparações indiretas, por meio de meta-análise em rede conduzida pela própria empresa. (95) Da mesma forma, os dados de utilidade são oriundos de literatura internacional, visto que não há dados nacionais validados. Por outro lado, essa mesma limitação foi encontrada pela CONITEC ao analisar a incorporação dos medicamentos biológicos para o tratamento da RCU. (73) Cumpre informar que modelos semelhantes, que usaram as mesmas probabilidades de transição, foram apresentados a agências de ATS em outros países, como do Canadá e Reino Unido com desfechos favoráveis à incorporação do citrato de tofacitinibe. (89,90)

7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário com o objetivo de estimar o investimento do Ministério da Saúde para incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes que não responderam ao tratamento convencional prévio. O primeiro ano assumido da incorporação foi 2021 com horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025).

7.1 População elegível

Para estimar o impacto orçamentário, considerou-se a mesma população estimada pela CONITEC e que foi descrita no relatório nº 480/2019.(73) Em linhas gerais, a partir do número de pessoas com RCU tratadas com azatioprina no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), a CONITEC estimou a população que se beneficiaria com os medicamentos biológicos no SUS.¹²

Assim, a Tabela 71 mostra o número de pacientes com RCU tratados com azatioprina no SUS, no período de 2012 a 2017.

Tabela 71. Pacientes com retocolite ulcerativa tratados com azatioprina no SUS, no período de 2012 a 2017, segundo o relatório da CONITEC nº 480 de outubro de 2019.(73)

Ano	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes em tratamento com azatioprina	3.200	3.672	4.065	4.677	5.253	5.515

Para estimar o número de pessoas elegíveis ao tratamento com citrato de tofacitinibe, foram considerados os seguintes aspectos:

- a) **Número de pessoas tratadas com azatioprina:** A partir dos dados da Tabela acima, projetou-se o número de pessoas nesta condição clínica (com RCU e tratados com azatioprina) para o período de 2021 a 2025, aplicando-se uma linha de tendência

¹² Cumpre informar que, como não temos acesso à base estratificada por CID-10 e a azatioprina tem muitas indicações terapêuticas no SUS, não foi possível fazer a extração dos dados novamente. Portanto, a base e os números para estimar a população alvo foram as mesmas daquelas usadas pela CONITEC.

linear, que apresentou melhor ajuste ao conjunto de dados apresentados no período de 2012 a 2017.

- b) **População elegível ao tratamento com biológicos ofertados pelo SUS (infiximabe ou vedolizumabe):** Como foi utilizada a população tratada com azatioprina no CEAF, para definir a população refratária a esse medicamento e que se beneficiaria ao tratamento com infiximabe ou vedolizumabe, aplicou-se uma taxa de falha na manutenção com esse medicamento (44%), utilizando-se, como base, o resultado da revisão sistemática publicada por Timmer et al., 2016. (48) Nesse caso, foi considerado que 100% dos pacientes falhados à azatioprina usariam um dos dois medicamentos biológicos no SUS (Tabela 72).
- c) **População elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe:** A partir da população elegível ao tratamento com os medicamentos biológicos, aplicou-se uma taxa de participação do citrato de tofacitinibe no mercado de público, que inicia com 8% no ano 1 e chega a 24% no ano 5. Assim, a Tabela 72 mostra a população considerada no impacto orçamentário.

Tabela 72. Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, a partir dos dados de uso da azatioprina e de refratariedade a mesma. Cenário base.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes em tratamento com azatioprina	7.534	8.018	8.502	8.986	9.470
Pacientes falhados à terapia convencional (44%)*	3.314	3.527	3.740	3.953	4.166
Participação do citrato de tofacitinibe no SUS (ver item 7.2)**	8%	12%	16%	20%	24%
População elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS	265	423	598	791	1.000

* Neste caso, os pacientes serão candidatos ao uso de infiximabe ou vedolizumabe, dois medicamentos biológicos ofertados pelo SUS para pacientes com retocolite ulcerativa e que são refratários ao tratamento prévio com medicamentos convencionais.

** Considerando que o vedolizumabe foi incorporado ao mesmo custo de tratamento do infiximabe, considerou-se que os dois terão a mesma participação de mercado, sendo que a soma dos dois, menos a participação do citrato de tofacitinibe, será igual a 100% do mercado público.

7.2 Participação de mercado

O cenário de referência considera a situação atual no SUS, onde infiximabe e vedolizumabe estão disponíveis no mercado para pacientes com RCU ativa moderada a grave em pacientes falhados ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais.

Como a CONITEC considerou a incorporação do vedolizumabe limitado ao custo de tratamento com infliximabe foi considerada a mesma participação de mercado para ambos os biológicos.

Tabela 73. Participação do mercado público dos medicamentos para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, sem a incorporação do citrato de tofacitinibe. – Cenário sem citrato de tofacitinibe

	2021	2022	2023	2024	2025
Citrato de tofacitinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Infliximabe	50%	50%	50%	50%	50%
Vedolizumabe	50%	50%	50%	50%	50%

Para o cenário base, no qual considera a inclusão do citrato de tofacitinibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de 8% no primeiro ano da incorporação, com um crescimento anual de 4%, chegando a 24% no quinto ano (Tabela 74).

Tabela 74. Participação do mercado público dos medicamentos para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, com a incorporação do citrato de tofacitinibe. Cenário com citrato de tofacitinibe

	2021	2022	2023	2024	2025
Citrato de tofacitinibe	8%	12%	16%	20%	24%
Infliximabe	46%	44%	42%	40%	38%
Vedolizumabe	46%	44%	42%	40%	38%

7.3 Análise de sensibilidade

A partir do cenário base, foram realizados cenários com populações obtidas a partir da variação dos seguintes parâmetros:

- a) **Cenário 1 - Percentual de não resposta à azatioprina:** Considerou-se uma taxa de não resposta de 30% ao tratamento prévio com azatioprina, contra os 44% usado no cenário base. Segundo o estudo realizado por Park *et al.* em 2015, (47) entre 20-40% dos pacientes com RCU não respondem ao tratamento com as terapias convencionais. Para a presente análise, utilizou-se a média de 30%.
- b) **Cenário 2 – Percentual de acesso aos biológicos:** Considerou-se que após falha ao tratamento com azatioprina, em média, 80% dos pacientes terão acesso aos biológicos infliximabe e vedolizumabe. Esse é um cenário hipotético, mas dada as diferenças regionais, o padrão de acesso pode ser inferior ao 100% usado no cenário base;

- c) **Cenário 3 – Percentual de participação do citrato de tofacitinibe no SUS:**
 Considerando que o citrato de tofacitinibe é um medicamento de uso oral, a sua participação pode ser maior do que aquela estimada no cenário base. Assim, foi usado neste cenário, o seguinte *market share*: ano 1: 15%; ano 2: 20%; ano 3: 25%; ano 4: 30% e ano 5: 35%.

7.4 Custos

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento, cujos valores foram descritos na Tabela 63. Para os medicamentos biológicos também foi incluído o custo da administração intravenosa, cujos valores foram descritos na seção 6.11.2.

Como informado no item 1.4 “Diagnóstico”, todas as tecnologias para o diagnóstico da RCU estão incorporadas no SUS; portanto, os seus custos não foram incluídos no modelo.

7.5 Resultado do impacto orçamentário

Considerando todos os pressupostos apresentados anteriormente, a Tabela 75 mostra a economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para tratamento dos pacientes com RCU moderada a grave e que falharam ao tratamento convencional. Essa economia para o orçamento do Ministério da Saúde é de, aproximadamente, R\$ 4,6 milhões no primeiro ano e de, aproximadamente, R\$ 37,8 milhões no acumulado de 5 anos.

Tabela 75. Economia gerada com a incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário base

Ano	Cenário sem citrato de tofacitinibe	Cenário com citrato de tofacitinibe	Incremental
2021	R\$ 95.533.061,41	R\$ 90.921.813,76	- R\$ 4.611.247,66
2022	R\$ 77.101.872,01	R\$ 72.082.446,02	- R\$ 5.019.425,99
2023	R\$ 81.658.895,70	R\$ 74.574.605,59	- R\$ 7.084.290,11
2024	R\$ 86.215.919,39	R\$ 76.870.904,11	- R\$ 9.345.015,28
2025	R\$ 90.772.943,07	R\$ 78.971.341,56	- R\$ 11.801.601,51
TOTAL	R\$ 431.282.691,59	R\$ 393.421.111,04	- R\$ 37.861.580,55

7.6 Resultado da análise de sensibilidade

Os resultados dos diferentes cenários de impacto orçamentário estão mostrados abaixo.

Cenário 1:

Com a alteração da taxa de não resposta à azatioprina e mantendo-se todos os demais parâmetros do cenário base, tem-se uma diminuição da população elegível ao tratamento com biológicos e, conseqüentemente, com citrato de tofacitinibe (Tabela 76). Nesse caso, conforme mostrado na Tabela 77, a economia gerada pela incorporação do medicamento é reduzida em relação ao cenário base.

Tabela 76. Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, a partir dos dados de uso da azatioprina e da refratariedade a mesma. Cenário 1.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes em tratamento com azatioprina	7.534	8.018	8.502	8.986	9.470
Pacientes falhados à terapia convencional (30%)*	2.260	2.405	2.551	2.696	2.841
Participação do citrato de tofacitinibe no SUS (ver item 7.2)**	8%	12%	16%	20%	24%
População elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS	181	289	408	539	682

* Neste caso, os pacientes serão candidatos ao uso de infliximabe ou vedolizumabe, dois medicamentos biológicos ofertados pelo SUS para pacientes com retocolite ulcerativa e que são refratários ao tratamento prévio com medicamentos convencionais.

** Considerando que o vedolizumabe foi incorporado ao mesmo custo de tratamento do infliximabe, considerou-se que os dois terão a mesma participação de mercado, sendo que a soma dos dois, menos a participação do citrato de tofacitinibe, será igual a 100% do mercado SUS.

Tabela 77. Resultado da economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário 1

Ano	Cenário sem citrato de tofacitinibe	Cenário com citrato de tofacitinibe	Incremental
2021	R\$65.145.603,34	R\$62.001.115,91	- R\$3.144.487,43
2022	R\$52.578.967,29	R\$49.155.998,44	- R\$3.422.968,85
2023	R\$55.687.891,68	R\$50.856.689,83	- R\$4.831.201,85
2024	R\$58.796.816,07	R\$52.423.759,52	- R\$6.373.056,55
2025	R\$61.905.740,46	R\$53.857.207,52	- R\$8.048.532,94
TOTAL	R\$294.115.018,84	R\$268.294.771,22	- R\$25.820.247,62

Cenário 2:

Com a redução da taxa média de acesso aos biológicos pelos pacientes refratários ao tratamento convencional para 80% e mantendo-se todos os demais parâmetros do cenário base, tem-se uma redução da população elegível ao tratamento com biológicos e, consequentemente, com citrato de tofacitinibe (Tabela 78). Nesse caso, conforme mostrado na Tabela 79, a economia gerada pela incorporação do medicamento é reduzida em relação ao cenário base.

Tabela 78. Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, a partir do percentual de uso dos biológicos após falha à azatioprina. Cenário 2.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes em tratamento com azatioprina	7.534	8.018	8.502	8.986	9.470
Pacientes falhados à terapia convencional (44%)*	3.314	3.527	3.740	3.953	4.166
Pacientes com acesso ao tratamento com medicamentos biológicos (80%)	2.651	2.822	2.992	3.162	3.333
Participação do citrato de tofacitinibe no SUS (ver item 7.2)**	8%	12%	16%	20%	24%
População elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS	212	339	479	632	800

* Neste caso, os pacientes serão candidatos ao uso de infliximabe ou vedolizumabe, dois medicamentos biológicos ofertados pelo SUS para pacientes com retocolite ulcerativa e que são refratários ao tratamento prévio com medicamentos convencionais.

** Considerando que o vedolizumabe foi incorporado ao mesmo custo de tratamento do infliximabe, considerou-se que os dois terão a mesma participação de mercado, sendo que a soma dos dois, menos a participação do citrato de tofacitinibe, será igual a 100% do mercado SUS.

Tabela 79. Resultado da economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário 2

Ano	Cenário sem citrato de tofacitinibe	Cenário com citrato de tofacitinibe	Incremental
2021	R\$76.415.371,90	R\$72.726.908,46	- R\$3.688.463,44
2022	R\$61.677.133,39	R\$57.661.843,30	- R\$4.015.290,09
2023	R\$65.325.623,17	R\$59.658.278,58	- R\$5.667.344,59
2024	R\$68.974.112,95	R\$61.497.901,62	- R\$7.476.211,33
2025	R\$72.622.602,73	R\$63.180.712,43	- R\$9.441.890,30
TOTAL	R\$345.014.844,14	R\$314.725.644,40	- R\$30.289.199,74

Cenário 3:

Com o aumento da participação do citrato de tofacitinibe no mercado SUS e mantendo-se todos os demais parâmetros do cenário base, tem-se um aumento da população

elegível ao citrato de tofacitinibe (Tabela 80). Nesse caso, conforme mostrado na Tabela 81, a economia gerada pela incorporação do medicamento é ampliada em relação ao cenário base.

Tabela 80. Projeção da população elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS, ampliando-se a participação no mercado público do citrato de tofacitinibe. Cenário 3.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes em tratamento com azatioprina	7.534	8.018	8.502	8.986	9.470
Pacientes falhados à terapia convencional (44%)*	3.314	3.527	3.740	3.953	4.166
Participação do citrato de tofacitinibe no SUS (ver Tabela 74)**	15%	20%	25%	30%	35%
População elegível ao tratamento com citrato de tofacitinibe no SUS	497	705	935	1.186	1.458

* Neste caso, os pacientes serão candidatos ao uso de infliximabe ou vedolizumabe, dois medicamentos biológicos ofertados pelo SUS para pacientes com retocolite ulcerativa e que são refratários ao tratamento prévio com medicamentos convencionais.

** Considerando que o vedolizumabe foi incorporado ao mesmo custo de tratamento do infliximabe, considerou-se que os dois terão a mesma participação de mercado, sendo que a soma dos dois, menos a participação do citrato de tofacitinibe, será igual a 100% do mercado SUS.

Tabela 81. Resultado da economia gerada pela incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS para o tratamento da RCU ativa moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS. Cenário 3

Ano	Cenário sem citrato de tofacitinibe	Cenário com citrato de tofacitinibe	Incremental
2021	R\$95.533.061,41	R\$86.886.972,06	-R\$8.646.089,35
2022	R\$77.101.872,01	R\$68.736.162,03	-R\$8.365.709,98
2023	R\$81.658.895,70	R\$70.589.692,41	-R\$11.069.203,29
2024	R\$86.215.919,39	R\$72.198.396,47	-R\$14.017.522,92
2025	R\$90.772.943,07	R\$73.562.274,20	-R\$17.210.668,88
TOTAL	R\$431.282.691,59	R\$371.973.497,16	-R\$59.309.194,43

Diante desses cenários, pode-se concluir que a incorporação do citrato de tofacitinibe, além de ser custo-efetiva na perspectiva do SUS, proporcionará economia direta para o orçamento do Ministério da Saúde, que pode variar entre R\$ 25,8 e R\$ 59,3 milhões em cinco anos. É importante ressaltar que uma das limitações desse modelo é que a população elegível foi estimada pelo número de pessoas tratadas no SUS com azatioprina e a taxa de não resposta a mesma, a partir de dados da literatura. Todavia, como o custo de tratamento com o citrato de tofacitinibe é muito menor do que os biológicos ofertados pelo SUS, a sua incorporação invariavelmente vai gerar economia direta para o sistema.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RCU é uma doença crônica, que cursa com períodos de remissão e recidiva e que tem impacto significativo para os sistemas de saúde, para as famílias e indivíduos. (36,37,40,41,46) Atualmente, o tratamento da doença no SUS contempla além de medicamentos sintéticos convencionais, os medicamentos biológicos infliximabe e vedolizumabe, dedicados para os pacientes que não responderam ao tratamento inicial. (5)

Apesar de ser a primeira abordagem terapêutica e ter relevância clínica no tratamento da RCU, (5,32,33) sabe-se que a taxa de falha ou não resposta ao tratamento convencional pode variar de 20 a quase 50% dos pacientes. (47,48) Nessa situação, uma próxima etapa de tratamento é necessária, especialmente, com os medicamentos biológicos. Mesmo sendo considerado um grande avanço no manejo dos pacientes, a literatura indica que entre 23% e 46% dos pacientes que recebem biológicos (especificamente os anti-TNFs) não estão controlados e necessitam de aumento da dose. Além disso, estima-se que entre 5% e 13% dos pacientes que iniciam a terapia com anti-TNFs necessitarão descontinuar o tratamento por falta de resposta. (49)

Neste cenário, o citrato de tofacitinibe tem sido avaliado por agências internacionais de ATS (89,90,92) e incorporado nos sistemas de saúde internacionais como forma de tratamento da RCU, na mesma posição dos medicamentos biológicos. Neste contexto, as evidências e análises econômicas aqui sistematizadas têm o objetivo de solicitar a incorporação do citrato de tofacitinibe para tratamento dos pacientes com RCU e refratários ao tratamento convencional, ou seja, na mesma linha dos medicamentos biológicos infliximabe e vedolizumabe.

Para esta situação específica, as evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança comparativa entre o citrato de tofacitinibe e os biológicos infliximabe e vedolizumabe para RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas devido à ausência de estudos que comparem diretamente estes medicamentos. (57–59) Cumpre informar que, conforme apresentado no capítulo sobre a revisão da literatura, foram apresentados todos os estudos clínicos pivotais do medicamento no âmbito do seu programa de desenvolvimento clínico. Essas evidências já tinham demonstrado que, tanto na fase de indução quanto na manutenção, o citrato de tofacitinibe tem sido superior ao placebo. (68–70)

As evidências indiretas sugerem que, tanto na fase de indução quanto na manutenção, os três medicamentos são superiores ao placebo. Para pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, citrato de tofacitinibe parece apresentar eficácia similar ao infliximabe

e vedolizumabe nos desfechos indução da remissão da doença e indução da melhora endoscópica. Nos desfechos de manutenção, citrato de tofacitinibe parece ter eficácia similar ao vedolizumabe. Em relação ao perfil de segurança, na comparação indireta, observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe foi significativamente maior apenas na comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe e vedolizumabe. Ainda para o desfecho EAs graves, não foram observadas diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe e os respectivos comparadores biológicos.

A análise de custo-efetividade indicou que o citrato de tofacitinibe apresenta melhor efetividade (em termos de QALY) e menor custo total quando comparado com vedolizumabe, ou seja, nos parâmetros usados no modelo, o vedolizumabe parece ser uma tecnologia dominada pelo citrato de tofacitinibe. Quando comparado com infliximabe, o citrato de tofacitinibe apresenta menor efetividade (em termos de QALY) e menor custo total. Na análise de sensibilidade determinística, a comparação entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe e citrato de tofacitinibe e infliximabe mostram a robustez nos aspectos do custo e uma maior sensibilidade nas variáveis relativas à efetividade. Quando colocado no plano de aceitabilidade, a comparação entre citrato de tofacitinibe e vedolizumabe e citrato de tofacitinibe e infliximabe mostrou uma aceitabilidade de 100%, tanto no limiar de 1x/PIB per capta quanto 3x/PIB per capta.

A análise de impacto orçamentário, construída a partir da população-alvo estimada pela CONITEC em seu relatório nº 480/2019, (73) mostrou que a incorporação do citrato de tofacitinibe representará uma economia para o Ministério da Saúde, em cinco anos, na ordem de R\$ 37,8 milhões. Nos demais cenários testados, essa economia pode chegar a R\$ 59,3 milhões, dependendo da participação do medicamento no SUS em relação aos dois biológicos. De toda a forma, como o custo de tratamento do citrato de tofacitinibe é muito menor do que os biológicos e não tem o custo de aplicação por ser oral, todos os cenários mostram economia de recursos para o Ministério da Saúde.

Dito isso, pode-se concluir que o citrato de tofacitinibe tem seu papel relevante no tratamento da RCU e, caso seja incorporado no SUS, poderá proporcionar ganhos para os pacientes (medicamento eficaz e seguro quando comparado indiretamente com os biológicos) e para o sistema de saúde como um todo (medicamento se mostrou custo-efetivo, proporcionará economia significativa para o Ministério da Saúde e tem maior facilidade logística em relação aos biológicos).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN study. *Gut*. 2014;62(3):368–75.
2. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1356–63.
3. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–523.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jun;11(6):649–70.
5. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Retocolite Ulcerativa. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 39 p.
6. Barbieri D. Doenças Inflamatórias intestinais. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(Suppl. 2):S173–80.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Citrato de tofacitinibe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. p. 64.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS Nº 22, de 4 de Agosto de 2020. 2020.
9. Beck PL, Wallace JL. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm*. 1997;6(2):95–103.
10. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
11. Silva BC da, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul;20(28):9458–67.
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
13. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Jul;29(4):357–62.
14. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Heal Reg Issues*. 2018 Dec;17:126–34.
15. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018 Dec;18(1):87.
16. Galhardi Gasparini R, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Oct;Volume 11:423–9.
17. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Jul;35(4):259–64.

18. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20–5.
19. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):965–90.
20. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(2):95–104.
21. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1713–1725.
22. Allen P, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(4):397–404.
23. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Dec;26(6):349–55.
24. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041–8.
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl. A):5A-36A.
26. Ford A, Moayyedi P, Hanauer S. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432.
27. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9.
28. Grinman AB. Manifestações extraintestinais das Doenças Inflamatórias Intestinais. *Rev do Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2012;11(4):22–6.
29. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92.
30. Long MD. Overview of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 Mar;15(3):161–3.
31. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019 Feb;13(2):144–64.
32. Damião AOMC, Vieira A, Vilela EG, Teixeira FV, Albuquerque IC de, Parente JML, et al. Guideline on Ulcerative Colitis. *Int J Inflamm Bowel Dis*. 2019 Apr;5(1):10–37.
33. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):384–413.
34. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61.
35. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1–106.
36. Sharara AI, Al Awadhi S, Alharbi O, Al Dhahab H, Mounir M, Salese L, et al. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East.

- Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;12(9):883–97.
37. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(7):693–707.
 38. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct Health Care Costs of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in US Children and Adults. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1907–13.
 39. Lichtenstein GR, Shahabi A, Seabury SA, Lakdawalla DN, Espinosa OD, Green S, et al. Lifetime Economic Burden of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis by Age at Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;18(4):889-897.e10.
 40. Fróes R de SB, Carvalho ATP, Antonio AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ.* 2017;19(3):463–70.
 41. Li C, Kmiotek E, Stempak JM, Kumaaravel A, Hart T, Silverberg MS, et al. Intolerance of Uncertainty and Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015;148(4):S-841.
 42. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: Past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(4):554–65.
 43. Lönnfors S, Greco M, Bell C, Avedano L, Vermeire S, Hommes D. IBD and health-related quality of life - Discovering the true impact. *J Crohn’s Colitis.* 2014;8(10):1281–6.
 44. Hagelund LM, Elkjær Stallknecht S, Jensen HH. Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis – results from a survey study. *Curr Med Res Opin.* 2020 May;36(5):771–9.
 45. Vivian TK, Santos BM, dos Santos CHM. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Coloproctology.* 2017;37(4):279–84.
 46. Calixto RP, Flores C, Francesconi CF. Inflammatory Bowel Disease: Impact on Scores of Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients Attending a Tertiary Care Center in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2018 Sep;55(3):202–7.
 47. Park SC, Jeon YT. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. *Gut Liver [Internet].* 2015 Jan 1 [cited 2020 Nov 5];9(1):18–27. Available from: /pmc/articles/PMC4282853/?report=abstract
 48. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5).
 49. Tran V, Shammas RM, Sauk JS, Padua D. Evaluating tofacitinib citrate in the treatment of moderate-to-severe active ulcerative colitis: Design, development and positioning of therapy. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:179–91.
 50. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Remicade (infliximabe) [Bula]. 2015. p. 50.
 51. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. HUMIRA® (adalimumabe) [BULA]. 2013.
 52. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Simponi (golimumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
 53. Takeda Pharma Ltda. Entyvio (vedolizumabe) [Bula]. 2019.
 54. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de recomendação - Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. 2017.

55. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos. 2020.
56. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Xeljanz (citrato de tofacitinibe) [Bula]. São Paulo; 2020. p. 13.
57. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;(July).
58. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(11–12):1174–85.
59. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1411–9.
60. Boeri M, Myers K, Ervin C, Marren A, DiBonaventura M, Cappelleri J et al. Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:263-78.
61. Varyani F, Argyriou K, Phillips F, Tsakiridou E, Moran GW. Profile of Tofacitinib in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Recent Data. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Dec;13:4091–105.
62. US Food and Drug administration (FDA). XELJANZ® (tofacitinib). 2018.
63. European Medicines Agency (EMA). Xeljanz (tofacitinib).
64. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
66. Higgins JPT, Altman DG SJ (Editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. 2011.
67. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical Res ed)*. 2004;328(7454):1490.
68. Sandborn W, Su C, Sands B, D’Haens G, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–36.
69. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: Health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies. *J Crohn’s Colitis*. 2017;12(2):145–56.
70. Sandborn WJ, Panés J, D’Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541–50.
71. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454–65.

72. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rouseff S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;13(2):70–1.
73. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 90 p.
74. Lichtenstein GR, Loftus E V, Bloom S, Lawendy N, Chan G, Friedman GS, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: an interim analysis of an open-label, long-term extension study with up to 4.9 years of treatment. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(8):A255-A256.
75. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(2):271–80.
76. Lichtenstein GR, Rogler G, Ciorba MA, Su C, Chan G, Pedersen RD, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Analysis of Malignancy (Excluding Nonmelanoma Skin Cancer) Events Across the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;[ahead of print].
77. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, Bodelier AGL, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):880–8.
78. Hoffmann P, Globig A-M, Thomann A, Grigorian M, Krisam J, Hasselblatt P, et al. Tofacitinib in Treatment-Refractory Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Real-World Experience from a Retrospective Multicenter Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2177.
79. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, et al. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. *J Crohn's Colitis*. 2020;
80. Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, et al. Safety of Tofacitinib in a Real-World Cohort of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;
81. Chaparro, M. Garre, A. Mesonero, F. Rodríguez, C. Barreiro-de Acosta, M. Martínez-Cadilla J et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohn's Colitis*. 2020;1–8.
82. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):123-132.e3.
83. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Nov;50(10):1068–76.
84. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang Z. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X1989549.
85. G R Lichtenstein, E V Loftus, S C Wei, A O Damião, D Judd, N Lawendy, G Chan, H Zhang, W Wang AJT. Tofacitinib, an oral, small-molecule Janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: Analysis of an open-label, long-term extension study with up to 5.9 years of treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(Supplement_1):S100–S101.
86. Sandborn WJ, Panés J, Panaccione R, D'Haens GR, Sands BE, Su C, et al. P466 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: Up to 5.4 years of safety data from global clinical trials. *J*

- Crohn's Colitis. 2019;13(Suppl. 1):S344.
87. Patel A, Fenster M, Bader G, Dimopoulos C, Deepak P, Ungaro RC, et al. 796 – Real-World Effectiveness of Tofacitinib in Ulcerative Colitis; a Multi-Center Study. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-168-S-169.
 88. Winthrop KL, Jr. EVL, Baumgart DC, Reinisch W, Thorpe A.J., Nduakan CI, et al. P487 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis : Analysis of infection rates from the OCTAVE clinical programme P489 Clinical experience with ustekinumab in selected Crohn ' s disease patients P488 Efficacy of pre-operative oral antibiotic proph. 2:2–3.
 89. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. 2018.
 90. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Tofacitinibe (Xeljanz). 2019. p. 8.
 91. Scottish Medicines Consortium – SMC. Tofacitinibe for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to conventional therapy or a biologic agent. 2019.
 92. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - TOFACITINIB, Tablet 5mg, tablet 10mg, Xeljanz®, Pfizer Australia. 2019. p. 35.
 93. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 94. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil. 2018.
 95. Quon P, Sardesai A, Milev S. Systematic literature review and network meta-analysis in ulcerative colitis. (Pfizer data on file, 10 april 2018). 2018;
 96. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. Evidence synthesis for decision making 2: A generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Mak*. 2013;33(5):607–17.
 97. Pfizer Inc. Adhoc Analysis of OCTAVE Induction 1 and 2 (1094, 1095 DB Induction); Data on file: Study Report Output for PRJA392 Submission (ibd_pub) Protocol(SCSA3920202a). 2017.
 98. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands B, Hanauer S, Colombel J, Sandborn W, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):76–89.
 99. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462–76.
 100. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52(7):998–1002.
 101. Jiang X, Cui H, Gao J, et al. Low-dose infliximab for induction and maintenance treatment in Chinese patients with moderate to severe active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:582588.
 102. Pfizer Inc. Adhoc Analysis of OCTAVE Sustain (1096 DB Maintenance); Data on file: Study Report Output for PRJA392 Submission (ibd_pub) Protocol(SCSA3920202a) Adhoc Reports. 2017.
 103. Pfizer Inc. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of oral CP-690,550 as an induction therapy in subjects with moderate to severe ulcerative

- colitis. Clinical protocol A3921095. 2012.
104. Feagan B, Rutgeerts P, Sands B, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
 105. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3.
 106. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The Epidemiology of Colectomy in Ulcerative Colitis: Results From a Population-Based Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012 Aug;107(8):1228–35.
 107. Loftus E V., Delgado DJ, Friedman HS, Sandborn WJ. Colectomy and the incidence of postsurgical complications among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1737–45.
 108. Causey MW, Stoddard D, Johnson EK, Maykel JA, Martin MJ, Rivadeneira D, et al. Laparoscopy impacts outcomes favorably following colectomy for ulcerative colitis: A critical analysis of the ACS-NSQIP database. *Surg Endosc*. 2013;27(2):603–9.
 109. Swinburn P, Elwick H, Bean K, Curry A, Patel S, Bodger K, et al. PTU-127 The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis: Abstract PTU-127 Figure 1. *Gut* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2020 Nov 4];61(Suppl 2):A237.2-A237. Available from: <http://gut.bmj.com/>
 110. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance TA342. NICE; 2015.
 111. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: A prospective study. *CMAJ*. 2010;182(16):1731–6.
 112. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report - golimumab (Simponi). 2014. 22 p.
 113. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Logística em Saúde. Contrato nº 183/2020 que entre si celebram a união, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde, e a empresa Wyeth Indústria Farmacêut. 2020;1–7.
 114. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Logística em Saúde. Contrato nº 00424/2019. disponível em: <http://www.portaltransparencia.gov.br/licitacoes/383725285?ordenarPor=dataEmissao&direcao=asc>. Acesso em 01 Novembro 2020.
 115. Tsai HH, Punekar YS, Morris J, Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1230–9.
 116. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). 2020.
 117. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). 2020.
 118. Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, et al. Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: subgroup analyses from three phase 3 multinational studies. *Intest Res*. 2018;16(2):233.

119. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):162–75.
120. Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, Wright E, Bohm N, Sawyer LM. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Jul;6(1):e000302.
121. Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul;50(1):5–23.
122. Suzuki Y, Watanabe M, Matsui T, Motoya S, Hisamatsu T, Yuasa H, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy in Japanese Patients with Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis.* 2019;4(4):131–43.
123. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United Eur Gastroenterol J.* 2019 Dec;7(10):1285–303.
124. Honap S, Sharma E, Ray S, Cunningham G, Tamilarasan A, Mawdsley J, et al. PTH-092 Early ‘Real World’ Experience with Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gut.* 2019;68(Suppl. 2):A78–9.
125. Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;
126. Honap S, Pavlidis P, Ray S, Sharma E, Anderson S, Sanderson JD, et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis—A Real-World Tertiary Center Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;[ahead of print].
127. Zhou H-Y, Guo B, Lufumpa E, Li X-M, Chen L-H, Meng X, et al. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest.* 2020;1–15.
128. Armuzzi A, Tarallo M, Lucas J, Bluff D, Hoskin B, Bargo D, et al. The association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):1–11.
129. Arruda KG. Avaliação dos custos de tratamento em município de médio porte do nordeste brasileiro. [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 12]. Available from: [https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/11539/1/DISSERTAÇÃO Karla Gleice de Arruda.pdf](https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/11539/1/DISSERTAÇÃO%20Karla%20Gleice%20de%20Arruda.pdf)

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos nesta revisão da literatura foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo.

Formulário de avaliação de qualidade das revisões sistemáticas.

		Trigo-Vicente, 2018 (59)		Paschos, 2018 (58)
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) População (X) Intervenção (X) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): (X) Tempo de seguimento	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) População (X) Intervenção (X) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): (X) Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca () Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: () Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca () Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: () Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção	() Sim (X) Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	() Sim (X) Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:

dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?		() Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		() Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	() Sim (X) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (x) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área () Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta () Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	(X) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): (X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (X) Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca (X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (X) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (X) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (X) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	(X) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(X) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	Se sim, um dos seguintes: () Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(X) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (X) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no	() Sim () Sim parcial (X) Não	Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no

estudos excluídos e justificaram as exclusões?		formato de texto completo, mas excluídos da revisão		formato de texto completo, mas excluídos da revisão
		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	(X) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (X) Descreveram população (X) Descreveram intervenções (X) Descreveram comparadores (X) Descreveram desfechos (X) Descreveram os desenhos de estudos	(X) Sim () Sim parcial () Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (X) Descreveram população (X) Descreveram intervenções (X) Descreveram comparadores (X) Descreveram desfechos (X) Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Descreveram população em detalhes (X) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) (X) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) (X) Descreveram o cenário do estudo (X) Tempo de seguimento		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Descreveram população em detalhes (X) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) (X) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) (X) Descreveram o cenário do estudo (X) Tempo de seguimento
9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	ECR (X) Sim () Sim parcial () Não () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaios clínicos não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: (X) Alocação não oculta, e (X) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e	ECR (X) Sim () Sim parcial () Não () Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaios clínicos não-randomizados () Sim () Sim Parcial () Não () Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: (X) Alocação não oculta, e (X) Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (X) Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e (X) Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção

		() De viés de seleção		
		Para Sim, deve ser avaliado também RoB: () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		Para Sim, deve ser avaliado também RoB: () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (X) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (X) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.
		Ensaio clínico não-randomizados Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis		Ensaio clínico não-randomizados Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis

		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	(X) Sim () Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (X) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados (X) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	(X) Sim () Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados (X) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	() Sim (X) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram	(X) Sim () Não	Para SIM:	(X) Sim () Não	Para SIM:

qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?

(X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU
() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

(X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU
() Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (65)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas (continuação).

Singh, 2020 (57)

<p>1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?</p>	<p>(X) Sim () Não</p>	<p>Para Sim: (X) População (X) Intervenção (X) Grupo comparador (X) Desfecho</p> <p>Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento</p>
<p>2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?</p>	<p>() Sim () Sim parcial (X) Não</p>	<p>Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? () Pergunta de pesquisa da revisão () Estratégia de busca () Avaliação do risco de viés</p> <p>Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: () Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>
<p>3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</p>	<p>() Sim (X) Não</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: () Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados</p>

		() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input checked="" type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input checked="" type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input checked="" type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input checked="" type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante

8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?

- Sim
- Sim parcial
- Não

Para Sim parcial (TODOS os seguintes):

- Descreveram população
- Descreveram intervenções
- Descreveram comparadores
- Descreveram desfechos
- Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

- Descreveram população em detalhes
- Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- Descreveram o cenário do estudo
- Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?

- ECR**
- Sim
 - Sim parcial
 - Não
 - Incluído somente ensaios clínicos não randomizados

Ensaios clínicos não-randomizados

- Sim
- Sim Parcial
- Não

ECR

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

- Alocação não oculta, e
- Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

- Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
- Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico

Ensaios Clínicos não-randomizados

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

- De confusão, e

	() Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	() De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB: () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim: (X) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(X) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: (X) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (X) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (X) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizados Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os	() Sim (X) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.

resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	<input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<input type="checkbox"/> OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input checked="" type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input checked="" type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (65)

ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

A Tabela abaixo mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho, por meio do sistema GRADE.

Avaliação da qualidade							Qualidade (GRADE)
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Remissão							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão clínica							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Remissão endoscópica							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão sintomática							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão profunda							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão sustentada							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Remissão sustentada e livre de glicocorticoides

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Remissão clínica sustentada

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	------------------

Cicatrização da mucosa

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	------------------

Cicatrização da mucosa sustentada

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	------------------

Resposta clínica

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	------------------

Resposta clínica sustentada

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Desfechos reportados pelo paciente (IBDQ e QVRS)

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	------------------

Segurança

6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	------------------

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 82. Estudos excluídos e as respectivas justificativas.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Lichtenstein <i>et al.</i>	2020	(85)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (64)
2. Motoya <i>et al.</i>	2018	(118)	Análise de subgrupo de pacientes asiáticos.
3. Bonovas <i>et al.</i>	2018	(71)	Revisão sistemática com meta-análise mais completa incluída.
4. Singh <i>et al.</i>	2018	(119)	Revisão sistemática com meta-análise mais completa incluída.
5. Lohan <i>et al.</i>	2019	(120)	Revisão sistemática com meta-análise mais completa incluída.
6. Ma <i>et al.</i>	2019	(121)	Comparadores não estão de acordo com a PICO.
7. Suzuki <i>et al.</i>	2019	(122)	Análise de subgrupo de pacientes asiáticos.
8. Pantavou <i>et al.</i>	2019	(123)	Revisão sistemática com meta-análise mais completa incluída.
9. Sandborn <i>et al.</i>	2019	(83)	Análise combinada com estudo de fase 2.
10. Xie <i>et al.</i>	2019	(84)	Estudos <i>versus</i> placebo incluídos na íntegra.
11. Winthrop <i>et al.</i>	2019	(88)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (64).
12. Honap <i>et al.</i>	2019	(124)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (64)
13. Patel <i>et al.</i>	2019	(87)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (64)
14. Sandborn <i>et al.</i>	2019	(86)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (64)
15. Davies <i>et al.</i>	2020	(125)	Revisão sistemática com meta-análise que inclui apenas o estudo publicado por Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (68), e que foi incluído na íntegra.
16. Biemans <i>et al.</i>	2020	(77)	Estudo sem comparador.
17. Honap <i>et al.</i>	2020	(126)	Estudo sem comparador.
18. Honap <i>et al.</i>	2020	(79)	População não está de acordo com a PICO: estudo não define se há falha prévia.
19. Hoffmann <i>et al.</i>	2020	(78)	Estudo sem comparador.
20. Sands <i>et al.</i>	2020	(82)	Análise combinada com estudo de fase 2.
21. Sands <i>et al.</i>	2020	(75)	Estudo sem comparador.
22. Zhou <i>et al.</i>	2020	(127)	Revisão sistemática com meta-análise mais completa incluída.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
23. Lichtenstein <i>et al.</i>	2020	(76)	Estudo sem comparador.
24. Deepak <i>et al.</i>	2020	(80)	Estudo sem comparador.
25. Armuzzi <i>et al.</i>	2020	(128)	Intervenção não está de acordo com a PICO: não define se todos os pacientes utilizaram citrato de tofacitinibe.
26. Chaparro <i>et al.</i>	2020	(81)	Estudo sem comparador.

ANEXO 5. MICROCUSTEIO

Herpes Zoster	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 09/2020	03.01.01.007-2
Aciclovir 400 mg	100%	70	R\$ 0,87	R\$ 61,23	BPS, 09/2020	BR0268372
Duloxetina 60 mg	100%	90	R\$ 2,08	R\$ 187,32	BPS, 09/2020	BR0302443
Codeína 30 mg	100%	40	R\$ 0,75	R\$ 30,11	BPS, 09/2020	BR0272782
TOTAL				R\$ 318,66		

Infecção do trato respiratório superior	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 09/2020	03.01.01.007-2
Hemograma completo	20%	1	R\$ 4,11	R\$ 0,82	SIGTAP 09/2020	02.02.02.038-0
VHS	20%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,55	SIGTAP 09/2020	02.02.02.015-0
Amoxicilina + clavulanato	100%	21	R\$ 0,69	R\$ 14,41	BPS, 09/2020	BR0271217
AINE (diclofenaco 50 mg, 3x/dia, 5 dias)	100%	15	R\$ 0,09	R\$ 1,42	BPS, 09/2020	BR0270992
TOTAL				R\$ 27,20		

Exames de bioquímicos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 09/2020	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 09/2020	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 09/2020	02.02.03.020-2
CUSTO TOTAL				R\$ 9,67		

Tuberculose

Utilização de recursos semestral para coorte de 14 pacientes	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Assistência médica	100%	49	R\$ 28,99	R\$ 1.420,51	Arruda, 2014 (129)	-
Assistência de enfermagem	100%	84	R\$ 14,18	R\$ 1.191,12	Arruda, 2014 (129)	-
Visita domiciliar	100%	71	R\$ 7,98	R\$ 566,58	Arruda, 2014 (129)	-
RHZE em dose fixa combinada (2 meses)	100%	3660	R\$ 0,13	R\$ 475,80	Arruda, 2014 (129)	-
R+H 150/75 (4 meses)	100%	5250	R\$ 0,04	R\$ 210,00	Arruda, 2014 (129)	-
Baciloscopia	100%	33	R\$ 4,20	R\$ 138,60	SIGTAP, 11/2020	02.02.08.006-4
Radiografia de tórax	100%	10	R\$ 9,50	R\$ 95,00	SIGTAP, 11/2020	02.04.03.015-3
Sorologia HIV	100%	13	R\$ 10,00	R\$ 130,00	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.030-0
Sorologia hepatite B (HbsAg)	100%	8	R\$ 18,55	R\$ 148,40	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.063-6
VDRL	100%	7	R\$ 2,83	R\$ 19,81	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.111-0
Total coorte				R\$ 4.395,82		
Total por paciente por semestre				R\$ 313,99		

Malignidade

Início do tratamento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP, 11/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP, 11/2020	02.02.02.038-0
Contagem de plaquetas	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP, 11/2020	02.02.02.002-9
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP, 11/2020	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.020-2
LDH	100%	1	R\$ 3,68	R\$ 3,68	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.036-8
Albumina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.062-7

ALT	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.065-1
AST	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.046-5
Bilirrubinas	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP, 11/2020	02.02.01.020-1
Ecocardiograma	10%	1	R\$ 39,94	R\$ 3,99	SIGTAP, 11/2020	02.05.01.003-2
Provas de função pulmonar	10%	1	R\$ 6,36	R\$ 0,64	SIGTAP, 11/2020	02.11.08.005-5
Sorologia HIV	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.030-0
Sorologia hepatite B (HbsAg)	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.063-6
VDRL	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP, 11/2020	02.02.03.111-0
BHCG	50%	1	R\$ 7,85	R\$ 3,93	SIGTAP, 11/2020	02.02.06.021-7
Biópsia	100%	1	R\$ 592,03	R\$ 592,03	Tabnet, 2019	02.01.01.027-5
PET-CT	80%	1	R\$ 2.107,22	R\$ 1.685,78	SIGTAP, 11/2020	02.06.01.009-5
Tomografia computadorizada de pescoço	20%	1	R\$ 86,75	R\$ 17,35	SIGTAP, 11/2020	02.06.01.005-2
Tomografia computadorizada de tórax	20%	1	R\$ 136,41	R\$ 27,28	SIGTAP, 11/2020	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	20%	1	R\$ 138,63	R\$ 27,73	SIGTAP, 11/2020	02.06.03.001-0
Quimioterapia 1a linha	100%	6	R\$ 640,00	R\$ 3.840,00	SIGTAP, 11/2020	03.04.03.023-6
TOTAL				R\$ 6.269,58		