

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	7
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	9
1.1 Epidemiologia	9
1.2 Etiologia e Fisiopatologia	10
1.3 História Natural da Doença	12
1.4 Carga da Doença	15
2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA	20
2.1 Terapia biológica	21
2.2 Colostomia	22
3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	23
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	26
4.1 Indicação	26
4.2 Posologia	26
5. PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) GOLIMUMABE	27
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	29
6.1 Revisão Sistemática da Literatura	29
7. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	38
7.1. Ensaio Clínico de Fase 3 e Extensões	38
7.2. Revisões sistemáticas com meta-análise	46
7.3. Revisões sistemáticas com meta-análise em rede	47
Jairath e col. (2021)	47
Welty e col. (2020)	49
Singh e col. (2020)	51
Trigo – Vicente e col. (2018)	54
8. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	57
9. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS	57
10. DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	62
11. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	64
11.1. Análise de custo-utilidade	64
Objetivo	64
População alvo	64
Horizonte temporal	64
Perspectiva da análise	64
Intervenção e Comparador	64
Desconto	65
Desfechos clínicos	65
Desfechos econômicos	65
Estrutura do modelo	65
Mensuração de parâmetros	67
Dados clínicos	68
Uso de recursos	68
Resultados	70

	Análise de sensibilidade.....	71
12.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	74
	População alvo	74
	Tempo horizonte	75
	Cenários	75
	Comparadores	75
	Participação de mercado	75
	População de interesse.....	76
	Resultados.....	77
	Análise de sensibilidade determinística (ASD).....	78
13.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	80
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
15.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
ANEXO 1		93
ANEXO 2		95
ANEXO 3		103
ANEXO 4		105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da gravidade da RCU de acordo com o índice de Montreal	13
Tabela 2. Carga da RCU para pacientes com doença ativa	16
Tabela 3. Escores dos domínios de SF-36 em 103 pacientes com DII	17
Tabela 4. Recomendações sobre o uso de biológicos no tratamento da RCU moderada a grave	21
Tabela 5. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.	29
Tabela 6. Bases de dados para a busca de evidências científicas.	30
Tabela 7. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.	31
Tabela 8. Estudos selecionados para análise qualitativa.	33
Tabela 9. Resultados dos desfechos secundários da indução na semana 6	40
Tabela 10. Resultados de segurança do estudo PURSUIT – M.	44
Tabela 11. Resultados de segurança na fase de extensão do estudo PURSUIT – M.	46
Tabela 12. Resultados da fase de indução e manutenção de golimumabe <i>versus</i> vedolizumabe.	48
Tabela 13. Resultados do perfil de segurança de golimumabe <i>versus</i> vedolizumabe.	49
Tabela 14. Resultados da população sem falha aos biológicos na fase de indução da meta-análise.	50
Tabela 15. Resultados de 1 ano de tratamento de pacientes sem falha aos biológicos de golimumabe <i>versus</i> comparadores (<i>pooled doses</i>).	51
Tabela 16. Resultados de eficácia na fase de indução de golimumabe e comparadores.	52
Tabela 17. Resultados da meta-análise em rede de golimumabe <i>versus</i> comparadores na fase de indução e manutenção.	55
Tabela 18. Dados de mundo real de pacientes com RCU tratados com golimumabe.	58
Tabela 19. Probabilidades de transição do modelo de árvore de decisão para a fase de indução.	67
Tabela 20. Probabilidades de transição do modelo de Markov para a fase de manutenção.	67
Tabela 21. Dados de utilidade.	68
Tabela 22. Posologia e preços dos medicamentos.	69
Tabela 23. Custos de recursos médicos por estado de saúde e cirurgia.	69
Tabela 24. Custos de aquisição e administração dos medicamentos nas fases de indução e manutenção.	70
Tabela 25. Custos de aquisição e administração dos medicamentos por ano de tratamento.	70
Tabela 26. Custos totais de tratamento para cada medicamento e estado de saúde.	70
Tabela 27. Resultados do modelo de custo-utilidade.	70
Tabela 28. Parâmetros variados na ASD – RCEI de AVAQ.	72
Tabela 29. Pacientes incidentes e prevalentes por ano.	75
Tabela 30. Participação de mercado	76
Tabela 31. População elegível por medicamento e por ano para o cenário atual.	76
Tabela 32. População elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto.	76
Tabela 33. Custos totais utilizados no modelo de impacto orçamentário por medicamento e por ano. ..	77
Tabela 34. Resultado de impacto orçamentário.	77
Tabela 35. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário.	78
Tabela 36. Lista de exclusão dos estudos da revisão sistemática.	93
Tabela 37. Critérios do Risco de Viés Geral.	95
Tabela 38. Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização.	95
Tabela 39. Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.	96

Tabela 40. Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.	97
Tabela 41. Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.	98
Tabela 42. Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.	99
Tabela 43. Resultado da avaliação do risco de viés do estudo PURSUIT SC e PURSUIT M.	99
Tabela 44. Resultados do risco de viés das meta-análises incluídas por meio da ferramenta AMSTAR-2.	100
Tabela 45. Resultado da avaliação da qualidade da evidência clínica do estudo PURSUIT.	103
Tabela 46. Resultados das meta-análises em rede da fase de indução de golimumabe <i>versus</i> comparadores.	105
Tabela 47. Resultados da meta-análises em rede da fase de manutenção de golimumabe vs comparadores.	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição geográfica da incidência de RCU por 100 mil pessoas-ano	9
Figura 2. Classificação dos fenótipos da RCU	13
Figura 3. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.	32
Figura 4. Resultados de eficácia na semana 6. (A) Proporção de pacientes que atingiram a resposta clínica na fase de indução (B) Mediana parcial do escore de Mayo.....	39
Figura 5. <i>Design</i> do estudo PURSUIT – Manutenção.....	42
Figura 6. Resultados do estudo PURSUIT-M.....	43
Figura 7. Ranking SUCRA de terapias avaliadas na fase de indução para pacientes virgens de tratamento com biológicos.....	53
Figura 8. Modelos de árvore de decisão e de Markov para as fases de indução e manutenção, respectivamente.....	66
Figura 9. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para o resultado entre golimumabe e vedolizumabe.	72
Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para o resultado entre golimumabe e infliximabe.	72
Figura 11. Plano de custo-efetividade entre golimumabe, vedolizumabe e infliximabe.	73
Figura 12. Estrutura de impacto orçamentário	75
Figura 13. Impacto orçamentário total em 5 anos.	77
Figura 14. Impacto orçamentário anual.	78
Figura 15. Gráfico tornado – Impacto orçamentário.....	79

RESUMO EXECUTIVO

CONDIÇÃO CLÍNICA: As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de desordens crônicas, recorrentes, de natureza autoimune, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU) (1,2). A RCU possui sintomas incômodos como diarreia muco-sanguinolenta, acompanhada de cólicas intestinais e urgência evacuatória (3). Estima-se que 6% a 47% dos pacientes cursam com manifestações extra-intestinais, que afetam a pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar (4).

Desta forma, a RCU é uma doença que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes a tal ponto que 79,3% destes relatam que a doença os impede de levar uma vida normal e induz a problemas psicológicos importantes como ansiedade e depressão em até 50% dos casos (5,6). Além disso, a RCU impõe uma carga econômica considerável, sendo as hospitalizações um dos recursos que mais contribuem para o alto custo da doença (7,8).

PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA: Atualmente, o SUS preconiza para os pacientes elegíveis, o uso de medicamentos sintéticos convencionais (corticoides e aminossalicilatos) e, em caso de refratariedade ou intolerância a esse tratamento, são dispensados somente dois medicamentos biológicos: infliximabe (anti-TNF) e vedolizumabe (anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$) (9).

NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS: Os sintomas extra-intestinais que afetam as articulações ocorrem em até 40% dos pacientes com DII (4). As manifestações articulares mais comuns podem ser periféricas ou axiais, desde artralgia até artrite. As artropatias axiais mais frequentes são a sacroileíte e a espondilite anquilosante (10). Normalmente, essas manifestações resultam em morbidade significativa para os pacientes, ainda mais do que a própria doença intestinal (11). O tratamento com anti-TNFs é indicado para pacientes que apresentam essas comorbidades (11), inclusive essa terapia é recomendada em caso de falha ou intolerância à terapias convencionais nos PCDTs de artrite reumatoide (12) artrite psoríaca (13) e espondilite anquilosante (14). Vedolizumabe é um medicamento de via intravenosa indicado para o tratamento de pacientes com RCU moderada a grave e DC, e não apresenta indicação para doenças articulares (15). Infliximabe é o único anti-TNF incorporado que apresenta indicação para doenças inflamatórias crônicas e pode ser usado no tratamento de pacientes com RCU com essas manifestações extra-intestinais. Todavia, além de ser a única possibilidade de uso nas manifestações extra-intestinais, sua via de administração é intravenosa (16). Esta via complexa e invasiva é normalmente realizada em uma clínica, e contribui para a pressão sobre os sistemas de saúde. Além disso, considerando que o Brasil é um país com dimensões continentais, o acesso à clínicas de infusão pode ser limitado, sendo necessária uma logística para que o paciente possa receber o tratamento. Desta forma, faz-se necessária uma opção eficaz e segura de terapia biológica, com uma via de administração que facilite o cuidado do paciente e que aumente o arsenal terapêutico disponível.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA: Golimumabe é um anticorpo monoclonal G1-kappa de imunoglobulina totalmente humano, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- α , inibindo-a (17). É o mais recente anti-TNF no arsenal de tratamento da RCU, com aprovação regulatória para RCU no Brasil em 2018. Golimumabe apresenta uma via de administração subcutânea tanto na indução quanto na manutenção e é indicado em pacientes adultos com RCU ativa de moderada a grave, que sejam intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais.

PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) GOLIMUMABE: A PDP de golimumabe foi aprovada pelo MS entre as empresas Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Bionovis e Janssen em 2018, e encontra-se em execução desde Set/2020. O objetivo principal desta política do MS é a ampliação do acesso à população brasileira a medicamentos e produtos considerados estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo a autossuficiência nacional na sua produção e fortalecendo o Complexo Industrial da Saúde do país.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: A revisão sistemática conduzida neste dossiê identificou 10 estudos, dois ensaios clínicos randomizados de fase 3, um estudo de extensão e sete meta-análises. Os resultados dos estudos de fase 3 mostraram que a taxa de indução da resposta com golimumabe 200/400 mg ou 200/100 mg foi estatisticamente significativa e superior *versus* placebo ($p \leq 0,0001$ para ambas doses). O acompanhamento de três anos apresentou resultados consistentes, com 63% dos pacientes tratados com golimumabe no início do estudo de extensão em tratamento até o final da avaliação na semana 212. Em relação às meta-análises em rede, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe, infliximabe e vedolizumabe na remissão na fase de indução. Com relação à resposta clínica na indução, infliximabe mostrou o perfil mais favorável e superioridade *versus* golimumabe. Na fase de manutenção, Singh e col. 2020 concluíram que vedolizumabe e golimumabe são opções similares e efetivas na remissão clínica, e infliximabe não foi incluído nessa análise. No estudo de Trigo-Vicente 2018 não foram encontradas diferenças entre infliximabe, golimumabe e vedolizumabe na manutenção da remissão clínica. O perfil de segurança com golimumabe foi considerado tolerável, sem novos EAs identificados na avaliação de 3 anos de acompanhamento.

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS: Foram desenvolvidos modelos de custo-utilidade (CUA) e de impacto orçamentário (IO) para estimar os custos relacionados à incorporação de golimumabe no sistema de saúde público brasileiro. O desfecho principal do CUA foi anos de vida ajustados pela qualidade, sendo a razão de custo-utilidade incremental da incorporação de golimumabe igual a aproximadamente R\$ 26 mil e R\$ 61 mil comparado à vedolizumabe e infliximabe, respectivamente, em um horizonte de 50 anos. O IO em 5 anos resultou em uma economia de aproximadamente R\$ 11 milhões.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Golimumabe é uma alternativa de anti-TNF eficaz e segura no tratamento da RCU moderada a grave, e sua incorporação resulta em uma economia e uso racional de recursos no sistema de saúde. Este medicamento já é dispensado pelo SUS para doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, espondiloartrites (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e artrite psoriásica. A PDP de golimumabe, garantirá a produção completamente nacionalizada desta tecnologia a partir de 2030, trazendo diminuição da vulnerabilidade do SUS e a sustentabilidade tecnológica e econômica em curto, médio e longo prazos. É importante que os pacientes com RCU também tenham acesso a esse tratamento de forma gratuita no SUS.

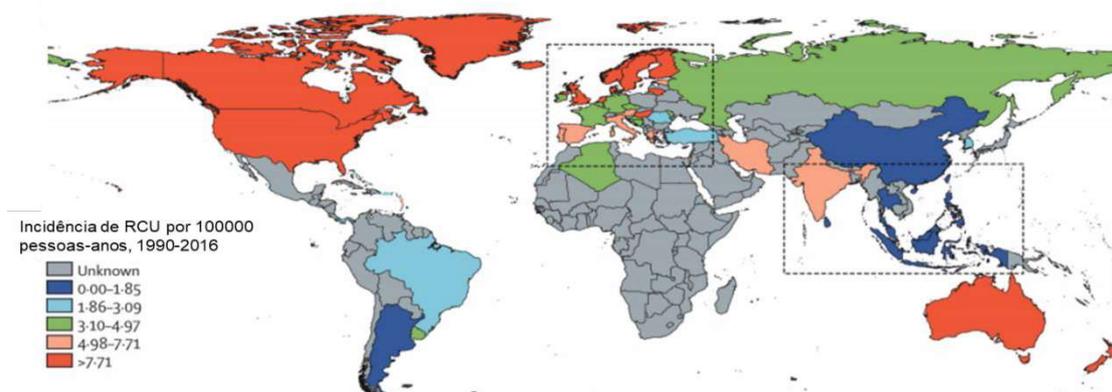
1. CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1 Epidemiologia

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de desordens crônicas, recorrentes, de patogênese complexa, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU) (1,2). A RCU acomete a mucosa do cólon e reto, enquanto a DC pode ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus, com predileção pela região ileal ou ileocecal (18).

Historicamente, as DII têm maior distribuição em regiões com maior desenvolvimento econômico, cuja população predominante tem características fenotípicas caucasianas (19). Uma revisão sistemática realizada por Ng e cols. (2017) encontrou que as regiões da América do Norte e Norte Europeu apresentaram as maiores incidências de RCU, chegando até 23,14 e 57,9 por 100 mil pessoas-ano, respectivamente, e prevalências de até 286,3 e 505,0 por 100 mil habitantes, respectivamente (20). A Figura 1 ilustra as distribuições da doença nas regiões geográficas (20).

Figura 1. Distribuição geográfica da incidência de RCU por 100 mil pessoas-ano



RCU: Retocolite Ulcerativa
Fonte: Ng et al. 2017 (20)

Nos últimos anos, porém, observaram-se mudanças na clássica distribuição geográfica da RCU, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente de pouca incidência como a Ásia, América do Sul e leste Europeu, sendo cada vez mais considerada como uma doença global emergente (20).

No Brasil, os dados de incidência e prevalência de RCU são limitados, pois as DII não são de notificação obrigatória e há falta de padronização dos critérios diagnósticos, o que prejudica os registros dos dados (21). A revisão de Ng e cols. (2017) encontrou uma incidência de RCU de 0,19 a 6,76 por 100 mil pessoas-ano no Brasil e prevalência de 4,7 por 100 mil habitantes, sendo considerado um país com baixa ocorrência da doença (Figura 1). Entretanto, a incidência vem

crescendo de forma pronunciada no país, com uma variação percentual anual de 14,9% (Intervalo de Confiança [IC] 95% 10,4 a 19,6) entre 1988 e 2012 (20).

Mais recentemente, um estudo conduzido por Gasparini e cols. (2018) (3), realizado no estado de São Paulo, encontrou uma taxa média de incidência anual de DII de 13,31 casos novos por 100 mil habitantes. Esses resultados são comparáveis a países europeus, como Israel (13,2 casos novos por 100 mil habitantes-ano), Portugal (11,1 casos novos por 100 mil habitantes-ano), República Tcheca (12,2 casos novos por 100 mil habitantes-ano) e Irlanda (13,2 casos novos por 100 mil habitantes-ano) (3). Nesse estudo, a taxa de incidência da RCU foi de 7,16 casos novos por 100 mil habitantes-ano e a prevalência foi de 28,3 casos por 100 mil habitantes (3).

As DII são doenças que acometem predominantemente pessoas jovens, embora possa se iniciar em todas as faixas etárias. Na RCU há um pico de incidência na segunda a quarta décadas de vida, podendo haver um segundo pico na sexta e sétima décadas (22). Em relação à gravidade, estima-se que aproximadamente 40% dos pacientes possuam doença moderada a grave (23).

Em relação à distribuição por gênero, de modo geral, há uma equalização no acometimento das DII entre homens e mulheres (22). Entretanto, no estudo brasileiro realizado no estado de São Paulo com 22.638 pacientes com DII ocorreu um predomínio da população do sexo feminino (61,1%) (3). O mesmo foi observado na coorte de pacientes com DII no Piauí (56,7%) (24) e do Mato Grosso (56,8%) (25).

1.2 Etiologia e Fisiopatologia

A DII ainda possui etiologia desconhecida. O conjunto de informações atuais sugere que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, vários fatores ambientais e alteração na composição da microbiota intestinal comensal podem representar os gatilhos responsáveis por distúrbios nas respostas imunológicas inatas e adaptativas do trato gastrointestinal, que levam ao desencadeamento dessas doenças (19).

1.2.1 Fatores Imunológicos

Em condições normais, há um equilíbrio delicado no sistema imunológico do cólon. Na RCU, vários estudos indicam um desequilíbrio em que os antígenos luminais, incluindo a microbiota comensal, obtêm acesso ao tecido mucoso subjacente por meio de uma barreira intestinal permeável. As células imunes subepiteliais inatas e adaptativas respondem a estes

antígenos e desencadeiam uma resposta inflamatória anormal. Isso leva à diferenciação e ativação de diferentes células do sistema imunológico, como células T, macrófagos e mastócitos (26).

Neste processo a transcrição de genes pró-inflamatórios é estimulada, levando ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-12 e IL-23. Antígenos processados são apresentados a células T-*helper* (Th) por meio de receptores de células T (TCRs), facilitando uma resposta imune adaptativa, enquanto células T *natural killers* (NKT) produzem IL, interrompendo ainda mais a barreira epitelial. Além disso, o recrutamento de leucócitos aumenta através de mecanismos como a regulação positiva de quimiocinas pró-inflamatórias (CXCL) e a ligação de células T integrinas (α 4 β 7) a células endoteliais do cólon via molécula de adesão celular dirigida à mucosa (MAdCAM-1) (27).

Dessa forma, qualquer tratamento que seja capaz de inibir a ativação desses mecanismos imunológicos provavelmente levará a uma melhora nos sintomas dos pacientes e a uma diminuição na atividade inflamatória.

1.2.2 Fatores Genéticos

Alguns fatores genéticos desempenham um papel importante em relação à probabilidade de ocorrência da RCU, como consequência, o histórico familiar de DII é um dos fatores de risco mais bem estabelecidos. Estima-se que de 8% a 14% dos pacientes com RCU tenham história familiar de DII e os parentes de primeiro grau têm quatro vezes mais risco de desenvolver a doença (1).

Em todo o genoma estudos de associação identificaram 200 loci de susceptibilidade para doença intestinal inflamatória até o momento, com a maioria dos genes contribuindo tanto para a RCU quanto para os fenótipos da DC (1,28,29). No entanto, os fatores genéticos explicam apenas 7,5% da variância da doença e têm pouca capacidade preditiva para o fenótipo (1,29).

1.2.3 Fatores Ambientais

Vários fatores ambientais estão relacionados à variabilidade geográfica da RCU. As diferenças na dieta podem interferir na flora intestinal, como também as melhorias de saneamento básico proporcionam diminuição de exposição a antígenos intestinais na infância, podendo resultar em resposta imunológica inadequada em idade mais avançada (1,30). Outros fatores de risco discutidos na literatura são os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, estresse psicológicos e infecção por *Salmonella* ou *Campylobacter* (1,27,30).

Em relação aos fatores de proteção, o efeito do tabagismo é um dos achados mais intrigantes para RCU. Uma meta-análise mostrou que o tabagismo é protetor contra esta doença em comparação com o não-tabagismo (*Odds ratio* [OR] 0,58, IC 95% 0,45-0,75) (31). A nicotina é provavelmente o principal ingrediente ativo nessa associação, mas os mecanismos permanecem desconhecidos (1,27,30). Outros fatores de proteção descritos são apendicectomia e amamentação (27).

1.3 História Natural da Doença

1.3.1 Apresentação Clínica, Diagnóstico e Classificações

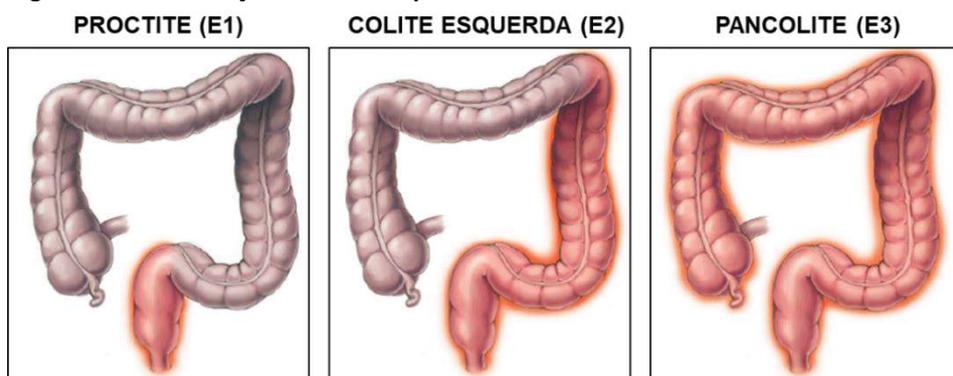
Apesar das manifestações clínicas da RCU variarem em função da extensão da doença, de forma geral, as características mais comuns são diarreia muco-sanguinolenta, acompanhada de cólicas intestinais, urgência evacuatória e tenesmo. Sintomas sistêmicos como febre, inapetência, astenia e emagrecimento também podem estar presentes (3).

O diagnóstico de RCU é feito com base na avaliação clínica, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental do diagnóstico e classificação da doença (9). As principais características endoscópicas são a perda do padrão vascular submucoso, eritema, granulosidade, fiabrilidade, erosões, ulcerações e sangramento espontâneo (3). Em 95% das vezes, o reto é comprometido pelo processo inflamatório; por outro lado, raramente o íleo terminal é afetado (5%). Outro achado endoscópico frequente é o gradiente de inflamação, no qual se observa um envolvimento mais intenso no reto e um envolvimento mais leve nos segmentos proximais (32).

A dosagem sanguínea de proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS ou VSG) auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal (retite), e, portanto, não são recomendadas como forma de confirmação do diagnóstico (9).

Fatores como a extensão da inflamação, gravidade da doença e presença ou não de complicações extra-intestinais são importantes preditores do prognóstico da RCU. A classificação de Montreal tem sido a forma mais amplamente utilizada de se classificar a extensão da inflamação, podendo ser categorizada como proctite, quando está limitada ao reto (E1), colite esquerda, quando estende-se para os segmentos colônicos proximais (E2) e pancolite, quando ultrapassa a flexura esplênica (E3) (1,3) (Figura 2).

Figura 2. Classificação dos fenótipos da RCU



Fonte: Ungaro et al. (2016) (1)

Algumas evidências indicam que na apresentação, 30 a 60% dos pacientes com RCU têm proctite, 16-45% têm colite do lado esquerdo e 14-35% têm pancolite (1). Entretanto, em um estudo conduzido por Mendes e cols. (2016) (33) com 101 pacientes brasileiros, aproximadamente 14% tinham proctite, 42% colite esquerda e 40% pancolite.

Pacientes com doença mais grave tendem a ter formas mais extensas (pancolite) do que aqueles com doença menos grave (1,27). Além disso, o risco de progressão proximal das apresentações iniciais (isto é, da proctite para colite esquerda ou pancolite ou da colite esquerda para pancolite) é descrito como 10-20% em cinco anos e de 30% em 10 anos (34).

O processo inflamatório da RCU possui evolução recidivante e remitente (1,2). Quando os sintomas estão ativos, ocorre a chamada crise aguda da doença (10). Na maioria dos pacientes uma crise aguda se estabelece por um período, em seguida o paciente entra em remissão, onde os sintomas são poucos ou inexistentes e depois a crise aguda volta a ocorrer (recidiva). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar doença ativa contínua (1). A atividade da doença pode ser avaliada através da classificação de Montreal (Tabela 1). Existem outras ferramentas também utilizadas para a classificação da gravidade como a de Truelove-witts, a do Colégio Americano de Gastroenterologia e a *Mayo score* (35).

Tabela 1. Classificação da gravidade da RCU de acordo com o índice de Montreal

Gravidade	Definição
S0 – Remissão clínica	Assintomático
S1 – RCU leve	Até 4 evacuações ao dia (com ou sem sangue), ausência de comprometimento sistêmico e marcadores inflamatórios normais
S2 – RCU moderada	Mais de 4 evacuações ao dia, mas com mínimos sinais de toxicidade sistêmica
S3 – RCU intensa	Mais de 6 evacuações ao dia, com sangue, frequência cardíaca de 90 bpm, temperatura corporal $\geq 37,5$ °C, hemoglobina $< 10,5$ g/100 ml e VHS ≥ 30 mm/h

RCU: retocolite ulcerativa, VHS: velocidade de hemossedimentação

Fonte: Adaptado de Monstad et al., 2014 (35).

O termo “doença fulminante” não foi adotado na classificação de Montreal. Entretanto, alguns autores o utilizam para classificar pacientes que manifestam mais de 10 evacuações diárias e sinais de toxicidade sistêmica, como distensão abdominal, necessidade de transfusão sanguínea e dilatação colônica observada em exames de imagens.

Dados da literatura internacional apontam que apenas 10% dos pacientes possuem doença grave no momento do diagnóstico. Em um estudo de base populacional, 580 (50%) dos 1161 pacientes permaneceram em remissão clínica ou com sintomas leves após 10 anos de acompanhamento; em quase 661 (57%) dos pacientes, a doença seguiu um curso intermitente crônico; e 209 (18%) tinham atividade contínua crônica. Os autores também encontraram que fatores como um curto período (2 anos) desde o diagnóstico até a primeira crise, presença de febre ou perda de peso ao diagnóstico e doença ativa no ano anterior podem aumentar o risco de recidiva da doença (27). No estudo brasileiro conduzido por Mendes e cols. (2016) (33) as porcentagens de recaídas foram de 23,8% no primeiro ano, 50,7% no terceiro ano, 35,7% no quinto ano e 27,5% no décimo ano.

Por fim, algumas evidências também demonstram que 10% dos pacientes inicialmente classificados como RCU podem eventualmente ter seu diagnóstico modificado para DC no decorrer do acompanhamento, devido ao fato de haver similaridade na apresentação inicial das DII (1).

1.3.2 Manifestações Extra-intestinais

As DII podem cursar com manifestações extra-intestinais. Os órgãos mais afetados incluem a pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar. A frequência dessas manifestações na RCU varia de 20% a 40%. Nos estudo de Mendes e cols. (2016) (33), 27,9% apresentaram manifestações extra-intestinais.

As manifestações articulares mais comuns podem ser periféricas ou axiais, desde artralgia até artrite. As artropatias axiais mais frequente são a sacroileíte e a espondilite anquilosante (10). Estas manifestam-se por dor e rigidez na coluna lombar de início insidioso e persistente (10). A espondilite anquilosante geralmente progride para um quadro de perda da mobilidade da coluna vertebral, com restrições de flexão, extensão da coluna lombar e expansão do tórax. Além disso, está associada a manifestações extrarticulares como uveíte, insuficiência aórtica, fibrose pulmonar e nefropatia (36).

Quanto às manifestação dermatológicas, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso podem aparecer de forma agressiva. O eritema nodoso normalmente apresenta-se com nódulos

subcutâneos vermelhos, duros, redondos ou ovais, simétricos, dolorosos, localizados mais frequentemente nos membros inferiores. O pioderma gangrenoso é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza pelo desenvolvimento de uma úlcera dolorosa e profunda com bordas mal delimitadas (10).

As complicações oculares ocorrem em cerca de 3% dos pacientes com DII, principalmente na RCU. As manifestações oculares mais frequentes são a conjuntivite, a uveíte e a episclerite. Quanto às manifestações hepáticas, as mais comuns são a esteatose, pericolangite, cirrose e hepatite crônica ou aguda, além de complicações no trato biliar, como colangite esclerosante primária (10).

Os pacientes com DII também possuem um risco maior de desenvolver câncer colorretal (CRC), câncer do intestino delgado e alguns cânceres extra-intestinais em comparação com a população em geral (37). Uma metanálise encontrou que o risco de CRC é aumentado em 2,4 vezes para pacientes com RCU e que uma média de 1,6% dos pacientes com RCU foram diagnosticados com CRC durante 14 anos de acompanhamento (38). Alguns estudos de coorte conduzidos na Ásia, Europa e Estados Unidos, demonstraram que os pacientes com DII que evoluíram com CRC foram aqueles mais jovens, do sexo masculino e com colite extensa, tendo um pior prognóstico relacionado ao câncer (39–41).

1.4 Carga da Doença

1.4.1 Carga Humanística

Pacientes com RCU podem experimentar uma série de respostas emocionais às crises agudas inesperadas, que podem ser dolorosas, inconvenientes e constrangedoras. Tais características prejudicam a vida dos pacientes a tal ponto que 79,3% relatam que a doença os impede de levar uma vida normal (6).

Algumas evidências relatam a ocorrência de ansiedade em 19% dos pacientes com RCU e depressão em 21% (42). Entretanto, no Brasil, Falcão e cols. (2016) (43) relataram a ocorrência de depressão em 37,7% dos pacientes com RCU. Mais recentemente Calixto e cols. (2018) (44) encontram uma proporção ainda maior em uma coorte brasileira de RCU: 61% de depressão e 56% de ansiedade. Esses dados estão consistentes com os resultados de Dallaqua (2015) (5), que demonstraram que entre os pacientes brasileiros estudados, portadores de RCU, 45,7% possuíam ansiedade e 50% depressão. O estudo também identificou que 43,6% dos pacientes percebiam sua doença como ameaça (5).

Conseqüentemente as repercussões físicas e psicológicas da RCU afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Uma revisão sistemática conduzida por Yarlal e cols. (2018) buscou avaliar a carga imposta pela RCU na capacidade funcional e bem-estar dos pacientes (45). Os estudos incluídos avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) pelo instrumento *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Os resultados mostraram que a QVRS dos pacientes com doença ativa é significativamente afetada pela doença na maioria dos domínios do SF-36 como o componente físico, dor corporal, percepção geral de saúde, vitalidade, função social, assim como nos escores gerais físicos e mentais (Tabela 2) (45).

Tabela 2. Carga da RCU para pacientes com doença ativa

Estudo	N RCU	N Ref	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Ansari 2008	45	Amostra controle (100)	4,1	6,1	6,1	-0,4	3,1	10,7	8,2	4,5	-0,4	10,2
Bernklev 2005	348	PG Noruega (2.323)	2,2	1,9	0,2	2,4	2,2	5,1	2	1,5	2,8	0,9
Hjortswang 2003	68	PG Suécia (8.930)	2,3	6,9	-0,8	3,5	3,9	8,4	5,6	6,9	5,1	4,6
Muir 2001	20	PG EUA (1.982)	12,7	8,6	10,6	12,7	9,3	14,4	13,9	13,1	7,3	7,8
Therkelsen 2006	50	PG Noruega (2.323)	5,8	8,7	1,1	7,3	7,5	11,4	10,3	8,9	5,6	7,2
Diferença de médias			5,4	6,4	3,4	5,1	5,2	10,0	8,0	7,0	4,0	6,1
Diferença de médias ponderadas: amostra RCU*			3,1	3,8	1,0	3,1	3,3	6,9	4,2	3,6	3,2	3,0
Diferenças de médias ponderadas: amostra total**			4,1	6,5	1,1	5,0	2,8	9,0	6,7	7,0	4,9	4,8
Porcentagem de estudos cuja diferença foi > MID			60%	80%	40%	80%	80%	100%	80%	80%	60%	80%

BP: dor corporal, do inglês *Bodily pain*; GH: saúde geral, do inglês *general health*; PG: população geral; MCS: escore geral mental, do inglês *mental component summary*; MH: saúde mental, do inglês *mental health*; MID: diferença minimamente importante, do inglês *minimally importante difference*; PCS: escore geral físico, do inglês *physical componente summary*; PF: funcionamento físico, do inglês *physical functioning*; RE: papel emocional, do inglês *role emotional*; RP: papel físico, do inglês *role physical*; SF: função social, do inglês *social functioning*; RCU: retocolite ulcerativa; EUA: Estados Unidos da América; VT: vitalidade

*As diferenças médias foram ponderadas pelo tamanho da amostra de RCU

**As diferenças médias foram ponderadas pela combinação do tamanho das amostras de RCU e referências

Nota: Valores em negrito excederam a MID

Fonte: adaptado de Yarlal et al., 2018 (45)

No Brasil, Souza e cols. (2011) (46) avaliaram a QVRS de 103 portadores de DII registrados na farmácia de alto custo de Cuiabá. Como resultados, os autores observaram um comprometimento da QVRS dos pacientes em todos os domínios do SF-36, sendo os componentes físico, emocional e vitalidade os mais afetados. Além disso, não houve diferenças

estatisticamente significantes entre a QVRS dos pacientes com RCU e DC, demonstrando que as duas doenças possuem um impacto similar (Tabela 3).

Tabela 3. Escores dos domínios de SF-36 em 103 pacientes com DII

Domínio	DC	RCU	p-valor
Capacidade funcional (média ± DP)	64,8 ± 26,3	72,7 ± 25,5	0,13
Aspecto físico (média ± DP)	42,1 ± 41,6	52,8 ± 44,2	0,21
Dor (média ± DP)	55,2 ± 28,9	50,5 ± 25,4	0,40
Estado geral de saúde (média ± DP)	56,7 ± 21,0	53,4 ± 22,6	0,45
Vitalidade (média ± DP)	49,9 ± 21,9	54,3 ± 22,7	0,32
Aspectos sociais (média ± DP)	64,6 ± 27,1	62,5 ± 28,1	0,71
Aspectos emocionais (média ± DP)	47,2 ± 28,8	52,6 ± 44,2	0,59
Saúde mental (média ± DP)	55,1 ± 23,4	55,7 ± 21,9	0,89

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; DII: doença inflamatória intestinal; DP: desvio padrão
Fonte: Souza et al., (2011) (46).

Fatores como resposta ao tratamento e remissão da doença foram associados à menor incapacidade e à melhoria da qualidade de vida dos pacientes (47). Outros fatores como doença ativa, recaída, gravidade da doença ou uso de corticoides também têm sido associados à baixa qualidade de vida (47).

1.4.2 Carga Econômica

A RCU causa um ônus econômico substancial ao sistema de saúde, incluindo custos diretos, relativos ao consumo de recursos médicos, e indiretos, consequentes da perda de produtividade (48). A RCU moderada a grave está associada à maiores custos diretos em saúde, impulsionados principalmente pelas hospitalizações (7,8).

Uma série de estudos vêm demonstrando que as hospitalizações contribuem substancialmente para o altos custos da DII (49–54). Uma revisão realizada por Cohen e cols. (2010) (50) sobre os custos da RCU em países ocidentais revelou que 41-55% dos custos diretos médicos são devido a hospitalizações. Nos Estados Unidos, a DII foi responsável por mais de 100.000 hospitalizações em 2009 – um aumento de 37% em relação aos números de 2000. Essas hospitalizações resultaram em 569.918 dias hospitalares totais, com um custo médio de US\$ 32.965 e custos agregados de mais de US\$ 1 bilhão (48).

Em um estudo com 191 pacientes com RCU, realizado em 2010, 36,1% foram hospitalizados pelo menos uma vez e a taxa de hospitalização relacionada à RCU foi de 29 por 100 pacientes-ano (IC 95% = 24-35 por 100 pacientes-ano) (55). Em relação à re-hospitalização, Golovics e cols. (2015) (54) observaram taxas de 23,7%, 55,8% e 74,6% após 1, 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente. Mais recentemente, Fumery e cols. (2018) (53) endossaram esses achados, mostrando que quase 50% dos pacientes requerem hospitalização relacionada à RCU, e o risco de 5 anos de re-hospitalização é de 50%.

Além disso, as evidências mostraram que as hospitalizações de RCU refletem principalmente a falha do tratamento medicamentoso e a gravidade da doença, sendo associadas com a necessidade de colectomia (56). Em um estudo retrospectivo de uma coorte de Oxford, a necessidade de hospitalização por RCU grave foi o fator preditor mais importante para a colectomia (56). No geral, 12% necessitaram de colectomia, mas a taxa foi maior em pacientes com um ou mais episódios de hospitalização (39,8%; 74/186) em comparação com aqueles que não necessitaram ser hospitalizados (3,4%; 19/564) (56). Em relação à falha do tratamento, um estudo retrospectivo de uma coorte de DII britânica demonstrou que a recidiva da doença leva a um aumento de 2 a 3 vezes nos custos diretos para pacientes não hospitalizados e a um aumento de 20 vezes nos custos para aqueles hospitalizados (57).

Outro importante componente que também influencia nos custos da doença são as comorbidades. Cohen e cols. (2013) (58) compararam a utilização de recursos médicos e custos diretos da RCU e suas comorbidades associadas em uma coorte americana do setor de saúde privado. Os resultados apontaram que nos pacientes com RCU moderada a grave com comorbidades (N = 1.849) *versus* aqueles sem comorbidades (N = 1.956), a utilização de recursos médicos foi significativamente maior (0,46 vs 0,22 [109%] visitas de emergência; 0,48 vs 0,27 [78%] estadias pernoites), hospitalizações (5,11 vs 2,81 visitas hospitalares [82%]; 16,62 vs 9,37 [77%] consultas ambulatoriais). Consequentemente, pacientes com comorbidades incorreram maiores custos médicos (US\$ 27.775 vs US\$ 17.961 [55%]; $p < 0,0001$) (58). Esses resultados evidenciam a importância de terapias eficazes para controlar a atividade da doença e suas comorbidades associadas.

No Brasil, dados de custos da doença sobre RCU são escassos. Entretanto, um amplo estudo foi conduzido por Froes e cols. (2017) (59) envolvendo 149.848.836 beneficiários do INSS, a fim de avaliar a incapacidade gerada pela DII. O período avaliado foi de 2010 a 2014 e os resultados demonstraram que entre as licenças ativas, 15.277 foram devido a DII, representando 0,01% dos contribuintes. Nesse mesmo período, 24.783.499 novos benefícios foram requeridos, representando 0,048% do total de contribuintes. Os dados do estudo também demonstram que enquanto a incapacidade permanente ocorre mais frequentemente em pacientes com DC, um maior número de pacientes com RCU requerem licenças temporárias. O valor total de benefícios pagos para os pacientes com DII nos cinco anos de análise foram de US\$ 98.098.212, o que representa 1% dos gastos totais com todos os benefícios do INSS no mesmo período. Os autores enfatizaram que o número de licenças devido à incapacidade da DII e o período em que estas licenças foram estabelecidas foram maiores no Brasil, comparada a países desenvolvidos. Isto revela a alta carga imposta pela doença nos pacientes brasileiros e ainda de acordo com os

autores, pode refletir o acesso limitado a um tratamento adequado, o que aumenta a morbidade dos pacientes afetados (59).

A introdução dos biológicos no algoritmo de tratamento da doença pode elevar os custos com medicamentos. Entretanto, por serem terapias mais efetivas, os biológicos podem proporcionar uma economia de outros recursos em saúde e conseqüentemente os custos associados a estes. Para investigar essa hipótese, Dan e cols. (2017) (60) investigaram os custos diretos de uma coorte de RCU no Canadá nos períodos de 1998-2004 (antes da introdução dos anti-TNF) e de 2005-2011 (após a introdução dos anti-TNF). Os resultados mostraram um aumento no custo médio bruto por paciente e no custo diário bruto da medicação no período pós anti-TNF, em grande parte devido ao custo dos anti-TNF. Por outro lado, foi observada uma diminuição substancial no custo médio de corticosteroides por paciente no período pós anti-TNF, enquanto a proporção de usuários foi apenas ligeiramente menor, indicando uma redução da quantidade de corticosteroides por paciente. O custo médio dos serviços de saúde relacionados ao trato gastrointestinal por paciente também diminuiu no período pós anti-TNF; o maior contribuinte foi uma diminuição de 24% no número de colectomias, que correspondeu a um decréscimo de 75% no custo médio diário no período pós anti-TNF vs. pré anti-TNF. Além das colectomias, o custo médio diário de todas as outras hospitalizações gastrointestinais e visitas ao pronto-socorro também diminuíram (60).

2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA

Os principais objetivos do manejo da RCU são remissão clínica da doença ativa, manutenção da remissão sem corticosteroides, prevenção de complicações, diminuição de hospitalização e cirurgia e melhora da qualidade de vida (32).

As opções convencionais de tratamento para RCU moderada a grave incluem aminossalicilatos orais ou tópicos, imunomoduladores e corticosteroides (61). Os aminossalicilatos são representados pela sulfassalazina e ácido 5 aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina). Os imunossupressores são constituídos por medicamentos como as tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP)), metotrexato e ciclosporina. Em relação aos corticosteróides, as opções incluem prednisona e hidrocortisona (1,27,62).

Para os casos leves e moderados de RCU ativa, o tratamento de primeira linha corresponde à introdução de sulfassalazina oral (4-6 g/dia) ou 5-ASA até 4,8 g/dia. Pacientes moderados que não respondem a este tratamento são submetidos ao uso de corticoides orais, como prednisona, administrada em doses de 40 a 60 mg/dia. A terapia com esta dose é continuada até que os sintomas estejam completamente controlados (geralmente 10 a 14 dias); a dose é então gradualmente reduzida (descalonamento) em 5 mg por semana. São considerados dependentes de corticoides todos os pacientes que respondem ao tratamento com corticoide na fase aguda, mas recidivam durante a retirada do corticoide. Para manter a doença em remissão ou em baixa atividade, tais pacientes necessitam de doses variáveis de corticoide e frequentemente apresentam complicações com o uso prolongado destes. Nesse grupo de pacientes as terapias convencionais disponíveis são os imunossupressores (AZA; 6-MP), que podem auxiliar na retirada gradual do corticoide (1,27,62).

Quando os pacientes com RCU moderada não respondem aos corticosteróides orais (corticoides-resistentes), são internados no hospital de 3 a 5 dias para receber corticosteróides intravenosos, como a metilprednisolona sódica, 40 mg por dia; o mesmo ocorre para pacientes que já se apresentam inicialmente com RCU grave. Pacientes hospitalizados que não respondem a corticosteroides intravenosos após cinco a sete dias são candidatos à terapia de resgate com ciclosporina intravenosa. Os pacientes com resposta positiva a ciclosporina são tratados com terapia de manutenção com azatioprina (1,27,62).

2.1 Terapia Biológica

Os medicamentos biológicos modificaram o paradigma de tratamento da RCU. Atualmente, estes estão inseridos no algoritmo de tratamento da doença moderada a grave tanto para aqueles que respondem ao tratamento com corticoides orais, quanto para a população corticoide-resistente. Esta inserção da terapia biológica é baseada em evidências de um controle efetivo da inflamação, associado a uma diminuição nas taxas de recorrência da doença, reduzindo a necessidade de hospitalização e até mesmo no número de indicações de colectomia (32).

Os medicamentos biológicos são recomendados por importantes diretrizes internacionais de associações que reúnem especialistas em DII, como a *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) (63), a *British Society of Gastroenterology* (BSG) e a *American College of Gastroenterology* (ACG) (64), assim como pela diretriz nacional elaborada pelo Grupo de Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB) (18) (Tabela 4).

Tabela 4. Recomendações sobre o uso de biológicos no tratamento da RCU moderada a grave

Diretriz	Recomendações referentes ao uso de biológicos para RCU
ACG 2020	<ul style="list-style-type: none">• Recomenda-se a terapia com infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, tofacitinibe, ou ustequinumabe para indução e manutenção de remissão (forte recomendação, qualidade de evidência moderada).• Em pacientes ambulatoriais adultos com RCU moderada a grave que nunca foram tratados com biológicos, recomenda-se o uso de infliximabe ou vedolizumabe em vez de adalimumabe, para indução da remissão (recomendação condicional, qualidade de evidência moderada).• Em pacientes ambulatoriais adultos com RCU moderada a grave que nunca foram tratados com biológicos, tofacitinibe deve ser usado apenas no contexto de um ensaio clínico (sem recomendação, gap de conhecimento).• Em pacientes ambulatoriais adultos com RCU moderada a grave que foram previamente expostos ao infliximabe, particularmente aqueles com não resposta primária, recomenda-se o uso de ustequinumabe ou tofacitinibe em vez de vedolizumabe ou adalimumabe para indução da remissão (recomendação condicional, qualidade da evidência baixa).
PCDT de RCU 2020	Para os pacientes com RCU moderada a grave, com falha ao imunossupressor, caracterizada por corticodependência apesar de dose adequada de azatioprina por um tempo mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe).
ECCO 2017	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes com proctite refratária podem requerer tratamento com corticosteróides sistêmicos, imunossupressores e/ou biológicos• Pacientes esteróides-dependentes devem ser tratados com uma tiopurina, anti-TNF [[combinado preferencialmente com tiopurinas]. Em caso de falha do tratamento, a terapia de segunda linha com um anti-TNF alternativo, vedolizumabe ou colectomia deve ser considerada• Pacientes com RCU moderada, refratários à terapia com corticosteróides orais devem ser tratados com corticosteróides IV ou com anti-TNF, preferencialmente combinados com tiopurinas. A terapia de segunda-linha

Diretriz	Recomendações referentes ao uso de biológicos para RCU
	<p>com um anti-TNF diferente ou vedolizumabe pode ser uma opção; colectomia também deve ser considerada</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com RCU moderada refratários à terapia com imunomoduladores deve ser tratados com anti-TNF, preferencialmente combinados com tiopurinas. Em caso de falha ao tratamento, um anti-TNF diferente ou vedolizumabe pode ser considerado. A colectomia é indicada se a terapia adicional não atingir o benefício clínico claro. Em pacientes que respondem aos anti-TNF, o tratamento deve ser mantido na remissão.
BSG 2019	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com RCU em terapia de manutenção com mesalazina em altas doses, que necessitaram de dois ou mais cursos de corticosteroides no último ano, ou que se tornaram dependentes de corticosteroides ou refratários, precisam de escalonamento do tratamento com tiopurina (GRADE: recomendação forte, evidência de qualidade moderada) , terapia anti-TNF (GRADE: forte recomendação, evidência de alta qualidade), vedolizumabe (GRADE: forte recomendação, evidência de alta qualidade) ou tofacitinibe. Os anti-TNF citados na diretriz são infliximabe, adalimumabe e golimumabe.
GEDIIB 2019	<p>Indução da remissão: Na indução de remissão, todos os agentes biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) apresentam resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa superior ao placebo. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA</p> <p>Manutenção da remissão: Na manutenção da remissão, golimumabe e infliximabe mostraram eficácia semelhante em remissão clínica, remissão clínica sustentada e cicatrização da mucosa. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA.</p>

BSG: *British Society of Gastroenterology*; GEDIIB: Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil; ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*; ACG: *American College of Gastroenterology*; RCU: retocolite ulcerativa; DII: doença inflamatória intestinal; anti-TNF: anti Fatores de Necrose Tumoral; do inglês tumor necrosis fator; SSZ: sulfassalazina; AZA; azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; mTX: metotrexato; 5-ASA: ácido 5 aminossalicílico. Fonte: elaboração própria a partir de diretrizes ECCO 2017 (63);ACG 2020 (64), BSG 2019 (65),GEDIIB 2019 (18) e PCDT de RCU (9).

2.2 Colostomia

Por fim, os pacientes que não obtêm sucesso com o tratamento de imunossuppressores e biológicos, são submetidos à cirurgia de ressecção completa do intestino grosso (colectomia), podendo ser submetidos à reconstrução do trânsito intestinal com uma bolsa ileal ou permanecer com a exteriorização definitiva do intestino pela parede abdominal (colostomia) (1,27,62). Quase 50% dos pacientes requerem hospitalização por RCU, e o risco de reinternação em 5 anos é de aproximadamente 50%. O risco cumulativo de 5 e 10 anos de colectomia é de 10-15% (53). Estudos de longo prazo na América do Norte e na Europa mostram que aproximadamente 20% dos pacientes com RCU requerem cirurgia dentro de 20 anos após o diagnóstico (66–68). No entanto, desde a introdução dos biológicos na prática clínica e principalmente devido às reduções nas cirurgias de emergência, o número de cirurgias vem diminuindo (66,68).

Os pacientes com RCU estão expostos a taxas não desprezíveis de complicações pós-operatórias quando seguem essa linha de tratamento mutilante. O procedimento cirúrgico pode

acarretar em complicações como infecções, abscessos, deiscências de anastomose, infertilidade, disfunção sexual, dentre outras (35). Desta forma, evitar a colectomia é essencial não só para a qualidade de vida dos pacientes, como também para os gestores de sistemas de saúde, visto que este é um preditor importante para os altos custos da doença.

3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

A terapia biológica melhorou significativamente os resultados de indução e manutenção dos pacientes com RCU (69). Os biológicos com indicação para RCU atualmente disponíveis no Brasil são infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe. As diretrizes nacionais e internacionais recomendam terapias biológicas com diferentes mecanismos de ação para o tratamento da RCU (18,63–65). Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), as terapias biológicas reembolsadas incluem infliximabe (anti-TNF) e vedolizumabe (anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha4\beta7$) (9).

A RCU é caracterizada como um processo inflamatório crônico do reto e cólon (70). Os pacientes podem permanecer muito tempo em remissão clínica, no entanto, a probabilidade de não ocorrer recidivas por 2 anos é de apenas 20% (9). A taxa de falha aos medicamentos convencionais pode variar de 20% - 50%, e nesses casos, o tratamento posterior disponível é infliximabe ou vedolizumabe (9,71,72). Um estudo de mundo real reportou que a taxa de perda de resposta com vedolizumabe em 12 meses é de 39%, valor similar aos anti-TNF com taxa de perda de resposta de 40 – 60% (73). O procedimento cirúrgico que deve ser considerado em casos graves é a colectomia subtotal com confecção de ileostomia e programação de reconstrução de trânsito intestinal. A disponibilização de golimumabe no tratamento de pacientes com RCU moderada a grave com falha aos convencionais, acrescenta mais uma alternativa de tratamento nesse cenário de pacientes com recidivas, intrínseco da RCU moderada a grave, restando ainda mais duas opções terapêuticas em caso de falha. Novas opções de tratamento potencialmente ajudam a postergar medidas mais invasivas, como a colectomia, uma vez que os medicamentos biológicos podem ajudar na cicatrização da mucosa, e nesse caso, sabe-se que o paciente apresenta menor risco de necessitar do procedimento cirúrgico além de apresentar um curso clínico da doença mais favorável (9,74–78).

Nas DII, as manifestações extraintestinais são relatadas com frequências que variam de 6% a 47% (4). Dentre elas, as manifestações musculoesqueléticas são as mais comumente reportadas. Regularmente, essas manifestações resultam em morbidade significativa para os

pacientes, ainda mais do que a própria doença intestinal (11). Os sintomas articulares que afetam as articulações periféricas grandes e pequenas ou axiais ocorrem em até 40% dos pacientes com DII (4). As manifestações articulares mais comuns podem ser periféricas ou axiais, desde artralgia até artrite. As artropatias axiais mais frequentes são a sacroileíte e a espondilite anquilosante (10). Estas manifestam-se por dor e rigidez na coluna lombar de início insidioso e persistente (10). A espondilite anquilosante geralmente progride para um quadro de perda da mobilidade da coluna vertebral, com restrições de flexão, extensão da coluna lombar e expansão do tórax. Além disso, está associada a manifestações extrarticulares como uveíte, insuficiência aórtica, fibrose pulmonar e nefropatia (36).

O tratamento das manifestações musculoesqueléticas das DIIs compreende uma combinação de fisioterapia, corticosteroides (intra-articulares/sistêmicos), antiinflamatórios e medicamentos com fator de necrose tumoral (11). Em uma análise retrospectiva do *Swiss IBD Cohort Study* (79), o uso de agentes anti-TNF em pacientes com DII com manifestações extraintestinais na Suíça e a evolução dessas manifestações mediante o tratamento foram reportados. Mais da metade dos pacientes foram tratados com anti-TNF. Em mais de 40% dos pacientes, os tratamentos anti-TNF foram iniciados com o objetivo de tratar a manifestação extra-intestinal subjacente. No geral, as taxas de resposta ao anti-TNF foram boas, com taxas de melhora geral de mais de 70%. As melhores taxas de resposta foram observadas para psoríase, estomatite aftosa, uveíte e artrite periférica (79).

No atual PCDT de RCU (9), para pacientes com manifestações extra-intestinais significativas, como manifestação articulares tipo I (axial) e tipo II (periférica), o tratamento com sulfasalazina e AINES¹ é recomendado. Todavia, não há informações específicas sobre o uso de biológicos. Em contrapartida, nos PCDTs de artrite reumatoide (12) artrite psoriática (13) e espondilite anquilosante (14), após falha ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, a terapia biológica é indicada. No PCDT de espondilite anquilosante (14), é evidenciado que os anti-TNFs acarretam benefícios relevantes, tanto na espondilite anquilosante quanto na espondiloartrite axial não radiográfica, como redução da atividade da doença e melhora da função física.

Vedolizumabe é um medicamento de via intravenosa indicado para o tratamento de pacientes com RCU moderada a grave e doença de Crohn, e não apresenta indicação para doenças articulares (15). Atualmente, infliximabe, que apresenta indicação para doenças inflamatórias crônicas, como RCU e DC, e doenças reumatológicas como artrite reumatoide,

¹ Para controle sintomático por curto prazo. Entretanto, o uso de AINES deve ser evitado pelo risco de reativação da RCU.

artrite psoriaca e espondilite anquilosante, representa a única opção de anti-TNF no SUS para pacientes com essas comorbidades. Todavia, a via de administração de infliximabe é intravenosa. A administração intravenosa complexa e invasiva de biológicos, normalmente realizada em uma clínica, contribui para a pressão sobre os sistemas de saúde. A administração subcutânea demonstrou ser uma alternativa de dosagem segura e eficaz, geralmente valorizada por pacientes e profissionais de saúde (80). O desenvolvimento de formulações subcutâneas de dose fixa, permite a autoadministração fora do ambiente hospitalar e contribui para a mudança do cuidado para o ambiente doméstico (80), deixando esse paciente mais flexível à administração. Além disso, o fato do Brasil ser um país de dimensões continentais pode ser um fator limitante ao acesso do paciente à clínicas de infusão e, conseqüentemente, uma barreira à adesão ao tratamento. Uma via de administração subcutânea permite aplicação doméstica, conferindo maior autonomia e liberdade ao paciente.

Desta forma, faz-se necessária uma opção eficaz e segura de terapia biológica, com ação no tratamento de manifestações musculoesqueléticas como artrite reumatóide, espondiloartrites e artrite psoriásica e com uma via de administração que facilite o cuidado do paciente. Golimumabe é um anti-TNF administrado por via subcutânea. No SUS, o golimumabe está indicado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de doenças reumatológicas de importância clínica. Dentre as doenças inflamatórias crônicas estão: artrite reumatoide (81), espondiloartrites (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) (82) e artrite psoriásica (83).

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Golimumabe é um anticorpo monoclonal humano anti-TNF administrado por via subcutânea. Forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores (17).

4.1 Indicação

Golimumabe é indicado em pacientes adultos com RCU ativa de moderada a grave, que sejam intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais incluindo aminosalicilatos orais, corticosteroides orais, azatioprina ou 6-mercaptopurina (17).

4.2 Posologia

Para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg de golimumabe são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 100 mg a cada 4 semanas, consecutivamente (17).

Para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg de golimumabe são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2. Pacientes que tiveram uma resposta adequada devem receber 50 mg na Semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente. Pacientes que tiveram uma resposta inadequada podem se beneficiar continuando com 100 mg na Semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente (17).

Durante o tratamento de manutenção, o uso de corticosteroides pode ser diminuído de acordo com os guias de práticas clínicas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12-14 semanas de tratamento (depois de 4 doses). A continuação da terapêutica deve ser reconsiderada nos pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico durante este período de tempo (17).

5. PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) GOLIMUMABE

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ vem atuando em consonância com a política das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do Ministério da Saúde (MS), que tem como objetivo principal a ampliação do acesso à população a medicamentos e produtos considerados estratégicos para o SUS, garantindo a autossuficiência nacional na sua produção e fortalecendo o Complexo Industrial da Saúde do país (84). As PDPs são realizadas entre instituições públicas e privadas nacionais e internacionais de modo a transferir integralmente a tecnologia de produção de medicamentos, antes importados, para que se tornem de fabricação totalmente nacional.

Essa política, além da ampliação do acesso a medicamentos de alto custo através do SUS, oferece uma série de vantagens para a saúde dos brasileiros e para o cenário econômico do país, dentre elas: a diminuição da vulnerabilidade do SUS; a redução das dependências produtiva e tecnológica; fomento ao desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos; promoção do desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos; sustentabilidade tecnológica e econômica a curto, médio e longo prazos, dentre outros (84).

A PDP de golimumabe foi aprovada pelo MS através da Portaria número 731 em 26 de março de 2018, considerando Bio-Manguinhos/FIOCRUZ como empresa pública, além de Bionovis e Janssen como parceiros privados, para atender 100% da demanda de mercado (85).

A mesma passou para a fase III da PDP (absorção e transferência de tecnologia com aquisição), etapa que corresponde a fase de início de execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração de aquisição do produto estratégico entre o MS e a instituição pública (84) em 28/09/2020, a partir da publicação do Termo de Execução Descentralizada (TED) 63/2020 (86).

Desde então, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ já realizou a submissão de registro de golimumabe para a ANVISA, concedido em 21/01/2021 (87), Bionovis e Janssen realizaram verificação de rota para o transporte de Simponi® (golimumabe) para a importação e distribuição, Bionovis estabeleceu suas capacidades para recebimento, armazenamento e distribuição do medicamento, e Bio-Manguinhos realizou as entregas ao MS de acordo com o contrato de fornecimento assinado (86).

Atualmente, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e Bionovis já iniciaram a absorção da tecnologia de outras etapas produtivas do medicamento, com times dedicados dos 3 parceiros para o

processo, o recebimento de informações técnicas e investimento em recursos humanos, equipamentos e adequações de plantas produtivas, com detalhamento desta evolução sendo reportado ao SCTIE/MS quadrimestralmente, através de relatórios de acompanhamento, além de visitas técnicas realizadas anualmente nas plantas de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e Bionovis, de acordo com as solicitações do MS (84).

A tecnologia de produção de golimumabe será completamente transferida aos laboratórios nacionais Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e Bionovis até 2030, incluindo a célula-mestre do medicamento, e utilizará os mesmos critérios de produção e de controle de qualidade do produto comercializado pela Janssen sob a marca comercial SIMPONI®.

Uma vez concluído o processo de transferência, os laboratórios parceiros realizarão a produção total do medicamento no Brasil, o que colabora com a redução das dependências produtiva e tecnológica externa de insumos estratégicos, e ajuda a promover o desenvolvimento e a fabricação de produtos estratégicos para o SUS em território nacional, aumentando a capacidade produtiva e de inovação do País.

É relevante considerar o investimento no complexo industrial nacional através da política de PDP, todos os esforços em diversas esferas do MS, e o comprometimento dos parceiros nacionais Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e Bionovis, e da parceira detentora da tecnologia Janssen em garantir a execução da PDP de golimumabe.

Desde 2020 as negociações de aquisição de golimumabe já são realizadas entre o laboratório público Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e o Ministério da Saúde, e a partir de 2030 a produção deste medicamento será completamente nacionalizada.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Revisão Sistemática da Literatura

6.1.1 Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de golimumabe no tratamento de adultos com RCU ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia prévia com medicamentos convencionais. Os comparadores escolhidos foram as terapias biológicas atualmente disponíveis na mesma indicação no SUS, vedolizumabe e infliximabe.

6.1.2 Questão de Pesquisa

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICOT (Tabela 5).

Tabela 5. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P – População	Pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes a uma terapia prévia com medicamentos convencionais.
I – Intervenção	Golimumabe
C – Comparação	Infliximabe, vedolizumabe ou placebo
O – Desfechos	Eficácia (taxa de resposta, remissão, cicatrização da mucosa avaliada por endoscopia), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
T – Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise; ensaios clínicos randomizados de fase III

RCU: retocolite ulcerativa.

Golimumabe é eficaz e seguro em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo, no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave e tratados previamente com medicamentos convencionais ?

6.1.3 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados de fase III;
- Envolvendo pacientes adultos com RCU ativa com falha aos medicamentos convencionais;
- Tratados com golimumabe;
- Em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo;

- Avaliando desfechos de eficácia (resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa), segurança (eventos adversos, infecções) e QVRS.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Artigos de revisão;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- *Abstracts*;
- Análises post – hoc;
- Resultados agrupados de golimumabe com outros tratamentos;
- Resultados agrupados de RCU e outras DII;
- Pacientes com RCU e falha ao tratamento biológico;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- Revisão sistemática sem meta-análise;
- Estudo clínico fase I ou II.

6.1.4 Estratégia de Busca

Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até 30 de abril de 2021 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e EMBASE via OVID (Tabela 6).

Tabela 6. Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org	LIVRE
EMBASE via OVID	-	RESTRITO

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

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.

Vocabulário controlado

Na construção das estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH (*Medical Subject Headings*) para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma.

Tabela 7. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.

Bases de dados e termos de busca
<p>PUBMED</p> <p>("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR ("Idiopathic Proctocolitis") OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis" OR "Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type") AND ("golimumab" [Supplementary Concept] OR "CNTO-148" OR "CNTO 148" OR "Simponi")</p> <p>Resultados: 146 títulos</p>
<p>COCHRANE</p> <p>Search Manager</p> <p>#1- MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees /1627</p> <p>#2 golimumab/772</p> <p>#3 CNTO 148/31</p> <p>#4 CNTO-148/29</p> <p>#5 Simponi/51</p> <p>#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5/777</p> <p>#7 #1 AND #6/27</p> <p>Resultados: 27 títulos</p>
<p>LILACS</p> <p>("ulcerative colitis" OR "Colitis, Ulcerative" OR "colite ulcerativa" OR "colitis ulcerosa") AND ("Simponi" OR "golimumab" OR cnto 148))</p> <p>Resultados: 89 títulos</p>
<p>EMBASE via OVID</p> <p>1. ulcerative colitis.mp./ 75346</p> <p>2. Simponi.mp./ 569</p> <p>3. golimumab.mp/ 7899</p> <p>4. CNTO 148.mp./ 57</p> <p>5. CNTO-148.mp./ 57</p> <p>6. 2 OR 3 OR 4 OR 5/ 7914</p> <p>7. 1 AND 6/ 1523</p> <p>8. limit 7 to embase/ 1025</p> <p>Resultados: 1025 títulos</p>

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

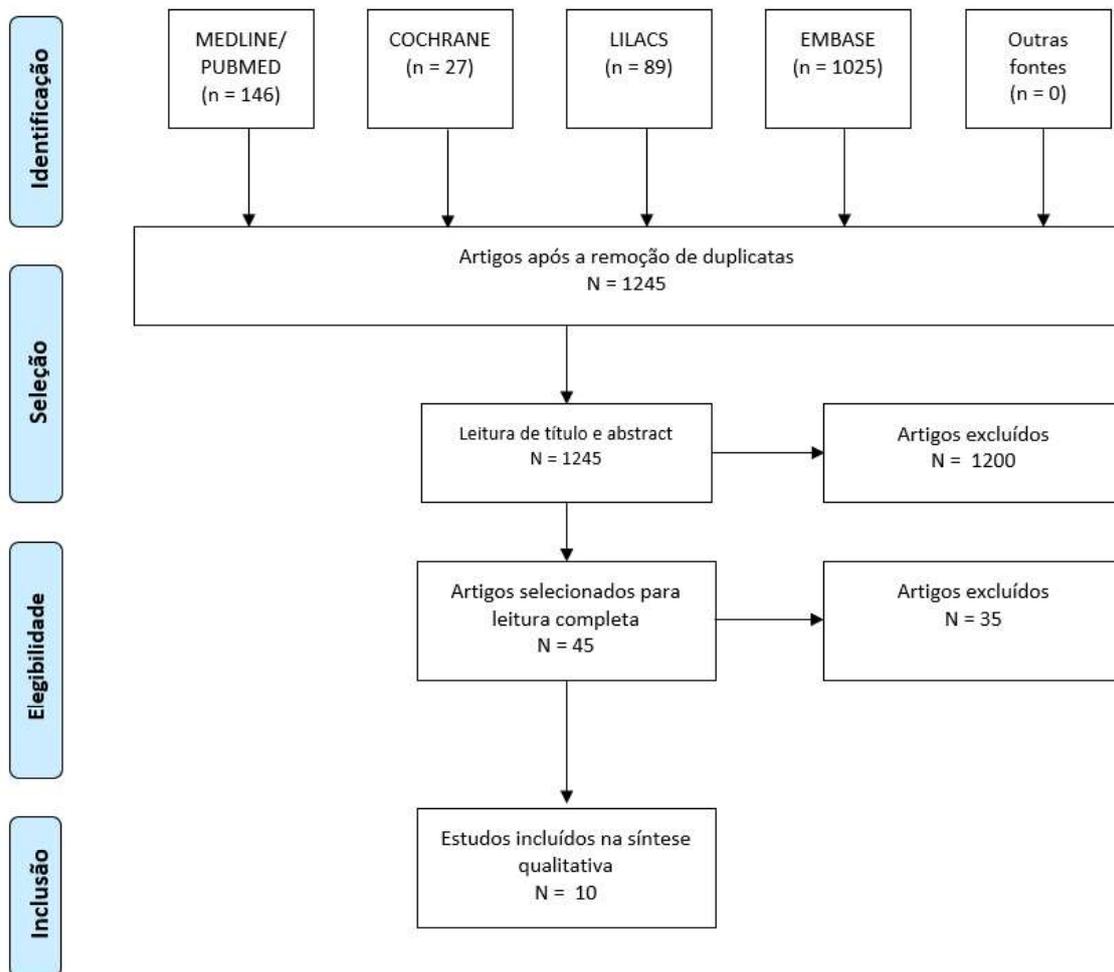
Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (88), foi realizada a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta proposta pela Cochrane para ensaios clínicos randomizados versão 2 – *Risk of Bias* (RoB 2) (89) e de revisões sistemáticas pelo AMSTAR 2 (90). A avaliação da qualidade da evidência foi feita pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) com o objetivo de verificar o grau de confiança na estimativa dos efeitos.

6.1.5 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 1287 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 1245 títulos. Durante a leitura completa dos artigos selecionados, todos os estudos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram excluídos, a lista e o motivo da exclusão foram apresentados no ANEXO 1– Tabela 36. Aplicados os critérios de elegibilidade, 10 estudos foram incluídos nessa revisão (Figura 3; Tabela 8).

Figura 3. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.



6.1.6 Caracterização dos Estudos Seleccionados

Tabela 8. Estudos seleccionados para análise qualitativa.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados	Limitações
ESTUDOS PIVOTAIS E EXTENSÕES					
Sandborn 2014 (PURSUIT SC) (91)	Estudo clínico fase 2/3, multicêntrico, randomizado, duplo cego de avaliação da indução	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	Randomização (1:1:1) <u>Golimumabe</u> Administração de 200/400 mg de golimumabe SC nas semanas 0 e 2 <u>Golimumabe</u> Administração de 200/100 mg de golimumabe SC nas semanas 0 e 2 <u>Placebo</u> Administração de placebo SC nas semanas 0 e 2	Resposta clínica na semana 6 <u>Golimumabe 200/400 mg</u> 54,9% <u>Golimumabe 200/100 mg</u> 51% <u>Placebo</u> 30,3% Para ambas doses $p \leq 0,0001$ Remissão clínica <u>Golimumabe 200/400 mg</u> 46 (17,9%) <u>Golimumabe 200/100 mg</u> 45 (17,8%) <u>Placebo</u> 16 (6,4%) Para ambas doses $p < 0,0001$ Cicatrização da mucosa <u>Golimumabe 200/400 mg</u>	-

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados	Limitações
				<p>116 (45,1%) P= 0,0014</p> <p><u>Golimumabe 200/100 mg</u> 107 (42,3%) P < 0,0001</p> <p><u>Placebo</u> 72 (28,7%)</p>	
Sandborn 2014 (PURSUIT – M) (92)	Estudo clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo cego de avaliação da manutenção	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	<p>Randomização (1:1:1)</p> <p><u>Golimumabe</u> Administração de 50 mg SC a cada 4 semanas até a semana 52</p> <p><u>Golimumabe</u> Administração de 100 mg SC a cada 4 semanas até a semana 52</p> <p><u>Placebo</u> Administração de placebo SC a cada 4 semanas até a semana 52</p>	<p>Resposta clínica na semana 54</p> <p><u>Golimumabe 100 mg</u> 49,7% P < 0,001</p> <p><u>Golimumabe 50 mg</u> 47,0% P = 0,01</p> <p><u>Placebo</u> 31,2%</p> <p>Pacientes em remissão clínicas em ambas semanas 30 e 54</p> <p><u>Golimumabe 100 mg</u> 27,8% P = 0,004</p> <p><u>Golimumabe 50 mg</u> 23,2% sem diferença estatisticamente significativa vs placebo</p> <p><u>Placebo</u> 15,6%</p>	Entre a população com ajuste de dose, a avaliação de segurança sofreu interferência de fatores de confundimento pelo desequilíbrio no número total de pacientes nos três braços.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados	Limitações
Reinisch 2018 (PURSUIT M Extension) (93)	Estudo de extensão do PURSUIT – Manutenção (acompanhamento de 3 anos)	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	O estudo acompanhou pacientes que finalizaram o estudo PURSUIT – M (em tratamento com placebo ou golimumabe) e receberam a continuação do tratamento até a semana 212.	63% dos pacientes que receberam golimumabe no início do estudo de extensão permaneceram em tratamento até o final do estudo. Não foram identificados novos EAs.	Os investigadores selecionaram os pacientes que entraram no estudo de extensão e escolheram os pacientes que eles acreditavam que se beneficiariam da continuação no estudo.
REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE (GOLIMUMABE VERSUS PLACEBO)					
LeBlanc 2015 (94)	Revisão sistemática com meta-análise do impacto de biológicos na qualidade de vida de pacientes com RCU	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	<u>Regime de manutenção</u> Golimumabe versus placebo	IBDQ nas semanas 6 ou 8 <u>GLM versus placebo</u> : diferença média: 12,2 (IC 95% 6,52 – 17,88) estatisticamente significativa e favorável para golimumabe	Os autores acreditam que evidências adicionais são necessárias para complementar a avaliação do impacto dos biológicos na qualidade de vida dos pacientes.
Kawalec 2014 (95)	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	Golimumabe versus placebo	Resposta clínica na indução <u>GLM vs placebo</u> RR: 1,69 (IC 95% 1,41 – 2,03) < 0,00001 Remissão clínica na indução <u>GLM vs placebo</u> RR: 1,95 (IC 95% 0,81 – 4,68) P = 0,13	Os autores sinalizaram que os cálculos foram realizados com base nos dados publicados e não dados em 'patient level', o que pode gerar vieses nos resultados.
Shah 2017 (96)	Revisão sistemática com meta-análise	Análise de subgrupo de pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento biológico	Golimumabe versus placebo	Infecções <u>GLM vs placebo</u> : RR: 1,4 IC 95% 1,04 – 1,8 estatisticamente significativo	Os autores citam como limitações a falta de dados mais detalhados dos ECRs, o que pode afetar a análise final da meta-análise.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados	Limitações
REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISES EM REDE					
Jairath 2021 (97)	Revisão sistemática com meta-análise em rede para avaliar vedolizumabe vs comparadores	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	Vedolizumabe <i>versus</i> golimumabe	Sem diferença estatisticamente significativa entre GLM e VDZ na fase de indução ou manutenção de pacientes sem tratamento prévio com anti-TNF.	Os autores apontam como limitações o fato de não levarem em consideração custos ou modo de administração. Outro ponto é que o tempo de 52 – 60 semanas pode não ser suficiente para mostrar diferenças do perfil de segurança entre as intervenções.
Welty, 2020 (98)	Revisão sistemática com meta-análise em rede para avaliar ustekinumabe vs comparadores	Análise de subgrupo de pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento biológico	Golimumabe, Infliximabe, vedolizumabe	<u>Ranking SUCRA da Remissão de 1 ano de tratamento</u> SUCRA VDZ:66%; IFX: 46%; GLM:29% <u>Ranking SUCRA da resposta de 1 ano de tratamento</u> SUCRA VDZ:73% ; IFX:57%; GLM:34%	Heterogeneidade dos estudos incluídos pode afetar a análise final.
Singh 2020 (99)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Análise de subgrupo de pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento biológico	Infliximabe, golimumabe, vedolizumabe	<u>Indução</u> Resposta clínica e remissão clínica: não houve diferença estatística entre golimumabe e comparadores . Cicatrização da mucosa: infliximabe mostrou superioridade <i>versus</i> golimumabe.Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre golimumabe e vedolizumabe. <u>Manutenção</u> Sem diferença estatística entre golimumabe e os comparadores avaliados.	A análise apresenta limitações referente a heterogeneidade presente dos estudos incluídos. Por conta disso, foi necessário conduzir duas meta-análises em rede para avaliar a manutenção das terapias. Consequentemente, não há resultados entre todas as terapias na fase de

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados	Limitações
					manutenção do tratamento.
Trigo-Vicente 2018 (100)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento biológico	Infliximabe, golimumabe, vedolizumabe	<p><u>Indução</u> Remissão: não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe e os comparadores. Indução da cicatrização da mucosa: infliximabe foi estatisticamente superior ao golimumabe. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe e vedolizumabe.</p> <p><u>Manutenção</u> Vedolizumabe apresentou superioridade com diferença estatística <i>versus</i> golimumabe na cicatrização da mucosa. Não foram encontradas diferenças significativas entre vedolizumabe e golimumabe na taxa de remissão, taxa de infecções ou EAs graves.</p> <p>Não foram encontradas diferenças significativas entre golimumabe e infliximabe na manutenção da remissão clínica, cicatrização da mucosa, taxa de infecções ou EAs graves.</p>	As principais limitações apresentadas foram na diferença de intervalo de tempo na mensuração de desfechos dos estudos individuais incluídos. Outra limitação é a diferença no desenho dos estudos incluídos como realizar ou não a re-randomização dos pacientes na fase de manutenção.

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (utilizado para avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde); GLM: golimumabe; VDZ: vedolizumabe; IFX: infliximabe; TNF: fatores de necrose tumoral (do inglês: *tumor necrosis factor*); RCU: retocolite ulcerativa.

7. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Ensaios Clínicos de Fase 3 e Extensões

SANDBORN E COL. (2014) (PURSUIT- SC) (91)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de golimumabe no tratamento de indução de pacientes com RCU moderada a grave.

Métodos

O PURSUIT – SC é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego conduzido em 251 centros de pesquisa entre julho de 2007 e novembro de 2010. Os paciente elegíveis foram aqueles diagnosticados com RCU moderada a grave, definido como escore de Mayo entre 6-12, com subescore endoscópico ≥ 2 , que apresentavam resposta inadequada ou falha a uma ou mais terapias convencionais. Pacientes tratados concomitantemente com corticoides ou ácido 5-aminossalicílico receberam dose estável por pelo menos duas semanas antes da linha de base, e pacientes recebendo azatioprina ou 6-mercaptopurina receberam dose estável por pelo menos quatro semanas antes da linha de base. Os pacientes precisaram manter as doses estáveis do medicamento concomitante para RCU durante o estudo.

O PURSUIT-SC é composto por duas partes, a fase 2 que teve como objetivo avaliar a dose-resposta de golimumabe e a fase 3 de confirmação de dose, segurança e eficácia. De acordo com o pré-estabelecido na pergunta PICOT, serão reportados apenas os resultados da fase 3, da avaliação de eficácia e segurança de golimumabe *versus* placebo. O estudo fase 3 foi composto por 774 pacientes randomizados (1:1:1) para receber placebo, golimumabe 200/100 mg ou 400/200 mg nas semanas 0 e 2. Os três grupos foram randomizados de forma equilibrada em relação as características demográficas e clínicas.

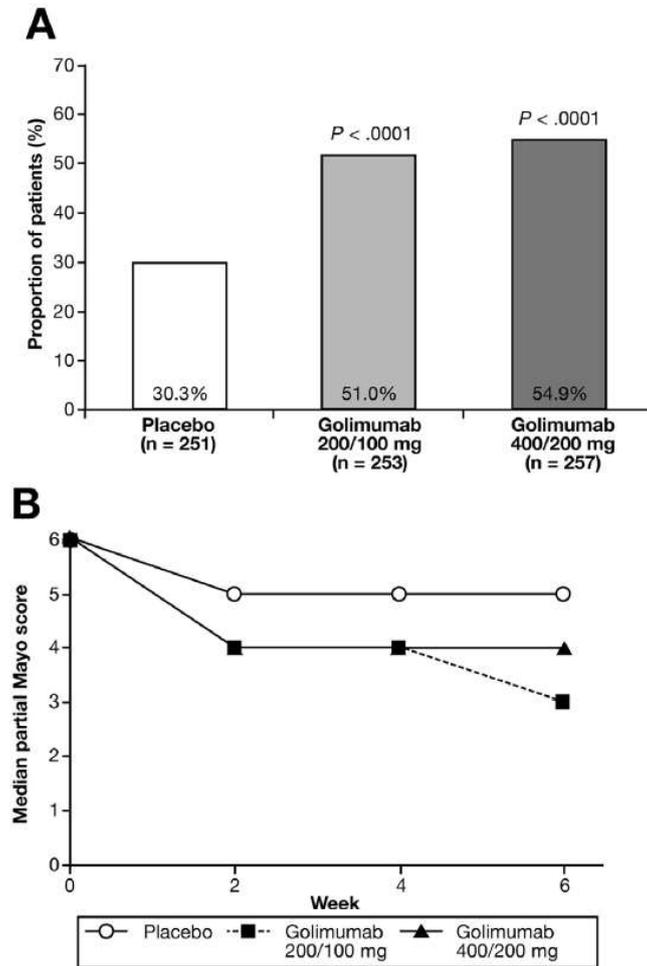
O desfecho primário foi a resposta clínica na semana 6. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e alterações no escore IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) para a avaliação da QVRS, todos os desfechos foram avaliados na semana 6.

Resultados

No total, 761 pacientes foram randomizados na fase 3 do estudo, 257 com golimumabe 400/200 mg, 253 pacientes com golimumabe 200/100 mg e 251 com placebo. Na semana 6, um

número significativamente superior de pacientes tratados com golimumabe 200/100 mg ou 400/200 mg (51,0%, e 54,9%, respectivamente) apresentaram resposta clínica *versus* 30,3% dos pacientes tratados com placebo, $P < 0,0001$ para ambas as comparações (Figura 4).

Figura 4. Resultados de eficácia na semana 6. (A) Proporção de pacientes que atingiram a resposta clínica na fase de indução (B) Mediana parcial do escore de Mayo.



Adaptado de Sandborn, 2014 (91)

O golimumabe também demonstrou superioridade na remissão clínica, cicatrização da mucosa e melhora no escore IBDQ avaliados na semana 6 (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados dos desfechos secundários da indução na semana 6 .

Parâmetro	Placebo (n = 251)	Golimumabe	
		200/100 mg (n = 253)	400/200 mg (n = 257)
Remissão clínica	16 (6,4%)	45 (17,8%)	46 (17,9%)
P versus placebo		<0,0001	<0,0001
Cicatrização da mucosa	72 (28,7%)	107 (42,3%)	116 (45,1%)
P versus placebo		0,0014	<0,0001
Mudança do IBDQ desde o <i>baseline</i>	250	252	255
Média ± DP	14,8 ± 31,25	27,0 ± 33,72	26,9 ± 34,28
Mediana (IQR)	11,0 (-3,0 ; 29,0)	22,5 (0,5 ; 48,5)	21,0 (0,0 ; 50,0)
P versus placebo		<0,0001	<0,0001

Adaptado de Sandborn, 2014 (91)

A proporção de pacientes com EAs (eventos adversos) na semana 6 foi similar entre todos os grupos (37,5%, 200/100 mg; 38,9%, 400/200 mg; e 38,2%, placebo). Os EAs mais comuns observados foram dor de cabeça e nasofaringite. No geral, a incidência de EAs graves (3,0% vs 6,1%), incluindo infecções graves (0,5% vs 1,8%), também foram semelhantes entre golimumabe e placebo, respectivamente. O evento EA grave mais comum foi a exacerbação da RCU, relatada por 8 (1,1%) tratados com golimumabe e 8 (2,4%) pacientes tratados com placebo. A única infecção grave relatada por mais de um paciente foi a pneumonia (um paciente com golimumabe 200/100 mg e um paciente com placebo).

Um paciente (tratado com golimumabe 400/200 mg) foi a óbito em virtude de peritonite e sepse após complicações cirúrgicas relacionadas a um abscesso isquiorretal e subsequente perfuração intestinal após a cirurgia; este paciente estava recebendo 20 mg de prednisolona concomitantemente. Poucos pacientes descontinuaram o estudo devido a EAs, incluindo 4 (0,5%) tratados com golimumabe e 3 (0,9%) pacientes tratados com placebo.

Os autores concluíram que golimumabe proporciona uma melhora estatisticamente significativa nos desfechos de resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e melhora da QVRS de pacientes com RCU moderada a grave, no tratamento de indução da doença.

SANDBORN E COL. (2014) (PURSUIT- M) (92)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de golimumabe no tratamento de manutenção de pacientes com RCU que apresentaram falha ao tratamento convencional.

Métodos

O estudo PURSUIT – M fase 3, multicêntrico, duplo – cego, randomizado e comparado a placebo, foi conduzido em 251 centros de pesquisa entre setembro de 2007 e outubro de 2011. Os pacientes precisavam ter completado um dos estudos de indução com golimumabe intravenoso ou subcutâneo: PURSUIT -IV ou PURSUIT – SC. Os participantes apresentaram inicialmente diagnóstico de RCU moderada a grave, doença ativa, escore de Mayo entre 6 – 12, com subescore endoscópico ≥ 2 .

Os pacientes que responderam ao tratamento com golimumabe na terapia de indução (n = 464) foram randomizados na linha de base (1:1:1) para receberem uma das seguintes opções subcutâneas: placebo, golimumabe 50 mg ou golimumabe 100 mg a cada 4 semanas até a semana 52. A maioria dos pacientes (> 90%), de forma balanceada em todos os braços do estudo, utilizaram pelo menos um tratamento concomitante. Os medicamentos incluíram: corticoides, budesonida e imunomoduladores. Os que responderam ao tratamento de indução com placebo ou que receberam o tratamento de indução com golimumabe e não responderam a indução, também foram elegíveis ao tratamento, no entanto, não foram randomizados. Os pacientes que responderam ao tratamento de indução com placebo (n = 129) receberam placebo a cada 4 semanas até a semana 52. Aqueles que receberam na indução o golimumabe (n = 405) ou placebo (n = 230) e não responderam, receberam golimumabe 100 mg a cada 4 semanas até a semana 12 e, foram avaliados na semana 16, os pacientes descontinuaram o tratamento se a atividade da doença não diminuiu. A Figura 5 mostra a estrutura do estudo na fase de manutenção.

Resultados

No total, 1228 pacientes participaram da fase de indução do estudo, destes 464 foram randomizados no estudo PURSUIT – M. Entre os pacientes randomizados 75,6% (351 de 464) completaram o estudo até a semana 54.

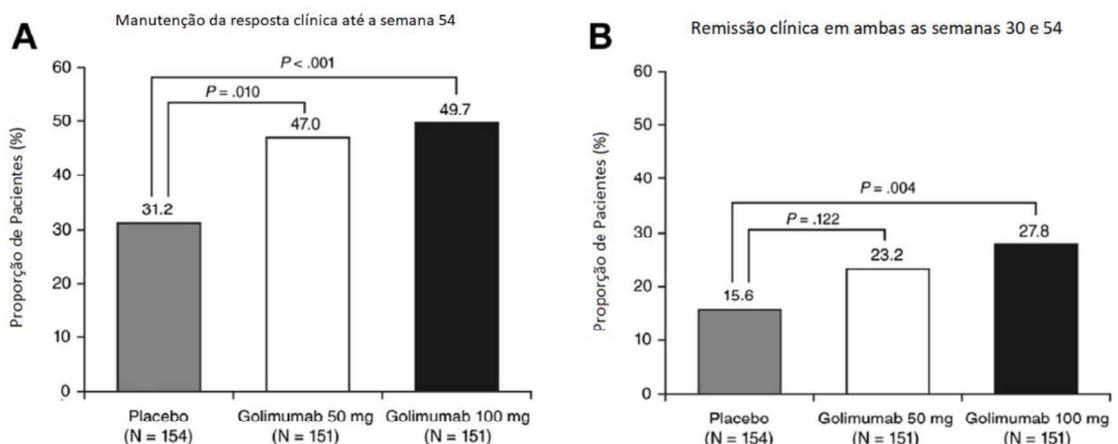
O resultado do desfecho primário mostrou que entre os pacientes avaliados (n = 456), a proporção com manutenção da resposta clínica até a semana 54 foi significativamente maior com golimumabe 100 mg ou 50 mg (49,7% e 47%, respectivamente) comparado ao grupo placebo (31,2%; $P < 0,001$ e $P = 0,01$, respectivamente) (Figura 6A).

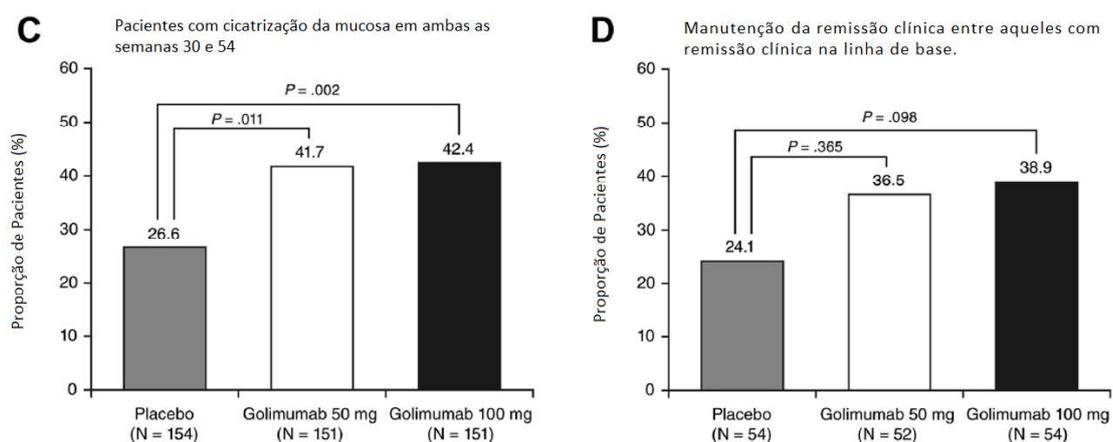
Entre pacientes que responderam ao golimumabe na indução, uma maior proporção apresentou a manutenção da remissão clínica em ambas as semanas 30 e 54 e foi significativamente maior para golimumabe 100 mg (27,8%) em comparação com placebo (15,6%; $P = 0,004$). No grupo com golimumabe 50 mg (23,2%) a proporção de pacientes foi maior *versus* o placebo, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 6B). É importante notar que uma das limitações apresentadas pelos autores é que o estudo não apresentou poder estatístico para detectar diferenças no desfecho de remissão clínica.

A proporção de pacientes com cicatrização da mucosa em ambas as semanas 30 e 54 foi significativamente maior para pacientes que receberam golimumabe 100 mg (42,4%) comparado a placebo (26,6%; $P = 0,002$). A taxa de cicatrização da mucosa para pacientes com golimumabe 50 mg foi de 41,7%, com diferença estatisticamente significativa *versus* placebo (Figura 6C).

A Figura 6 resume os resultados da fase de manutenção do tratamento com golimumabe 50 mg ou 100 mg *versus* placebo.

Figura 6. Resultados do estudo PURSUIT-M.





Adaptado de Sandborn 2014 (92)

Em relação ao perfil de segurança, dos 464 pacientes randomizados, 66,0%, 72,7%, e 73,4%, dos pacientes tratados com placebo, golimumabe 50 mg e 100 mg, respectivamente, reportaram um ou mais EAs emergentes do tratamento. A Tabela 10 sumariza os EAs nos três grupos do estudo.

Tabela 10. Resultados de segurança do estudo PURSUIT – M.

Parâmetro	Placebo	Golimumabe 50 mg	Golimumabe 100 mg
EAs emergentes do tratamento	66,0%,	72,7%,	73,4%,
Infecções	28,2%,	39,0%	39,0%
EAs graves	7,7%	8,4%	14,3%
Infecções graves	1,9%	3,2%	3,2%

EAs: eventos adversos.

Adaptado de Sandborn 2014 (92)

Os autores concluíram que o golimumabe subcutâneo foi eficaz na manutenção da resposta clínica, pelo período de um ano, em pacientes com RCU moderada a grave que responderam ao tratamento de indução previamente. Os pacientes tratados com golimumabe 100 mg atingiram a manutenção da remissão clínica e cicatrização da mucosa em longo prazo, em ambas as semanas 30 e 54.

REINISCH E COL. (2018) (EXTENSÃO DO PURSUIT – M) (93)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de golimumabe em um acompanhamento adicional de 3 anos dos pacientes do PURSUIT – M.

Método

Os pacientes elegíveis ao tratamento foram aqueles que, na opinião do investigador, se beneficiariam com a continuidade do tratamento por um período de 3 anos. Os pacientes que entraram na fase de extensão receberam o mesmo tratamento que haviam recebido na semana 52 do estudo de manutenção (placebo ou golimumabe 50 mg, 100 mg ou 200 mg). A primeira dose foi administrada na semana 56 a cada 4 semanas até a semana 212. A avaliação final de eficácia foi realizada na semana 216 e de segurança na semana 228.

Durante a fase de extensão, caso os pacientes com a doença ativa apresentassem, na opinião do investigador, piora do quadro clínico, foi permitido ajustes das seguintes formas:

- Pacientes recebendo golimumabe 50 mg a cada 4 semanas foram elegíveis para receber golimumabe 100 mg a cada 4 semanas;
- Pacientes recebendo golimumabe 100 mg a cada 4 semanas foram elegíveis para receber 200 mg a cada 4 semanas. No entanto, após ajuste no protocolo do estudo, o aumento da dose para 200 mg não foi mais permitida;
- Pacientes recebendo placebo a cada 4 semanas foram elegíveis para golimumabe 100 mg a cada 4 semanas.

Resultados

Entre os 666 pacientes tratados na fase de extensão, 43,9% (N=292) descontinuaram o tratamento (83,3% [80/96] no grupo placebo e 37,2% [212/570] nos grupos de golimumabe). A maioria dos pacientes que descontinuaram a terapia recebiam placebo e descontinuaram na fase não cega do estudo.

No grupo golimumabe 100 mg, 38,8% [185/477] dos pacientes descontinuaram o tratamento, enquanto com golimumabe 50 mg, 29,0% [27/93] descontinuaram o agente em estudo. A maioria dos pacientes descontinuaram o tratamento com golimumabe por conta dos EAs (10,9% [62/212] golimumabe combinado) ou efeito terapêutico insatisfatório (7,4% [42/212] golimumabe combinado). No geral, 63% [358/570] dos pacientes que estavam recebendo golimumabe no início do estudo de extensão (semana 56) permaneceram em tratamento durante o final do estudo, a última administração de golimumabe foi na semana

212. Adicionalmente, 92,5% dos que responderam ao golimumabe estavam sem a necessidade do uso de corticoides. Os resultados de segurança são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados de segurança na fase de extensão do estudo PURSUIT – M.

Evento adverso	Placebo	Todos tratados com golimumabe		
		50 mg	100 mg	Combinado 50 mg e 100 mg
Duração média de do <i>follow-up</i> (semanas)	57,1	134,1	134,8	139,0
Exposição média (Nº de adm.)	12,4	30,6	30,3	31,3
Total de pacientes – ano de <i>follow-up</i>	105	242	1358	1601
Número de EAs específicos por 100 pacientes – ano do <i>follow-up</i> [IC 95%]				
EAs	187,71 [162,47-215,76]	187,68 [170,83-205,74]	211,45 [203,78-219,32]	207,85 [200,84-215,03]
EAs graves	9,48 [4,55- 17,43]	7,84 [4,72- 12,24]	10,23 [8,60- 12,08]	9,87 [8,39- 11,54]
Infecções	38,87 [27,89- 52,73]	51,97 [43,29- 61,88]	67,37 [63,07- 71,88]	65,03 [61,14- 69,11]
Infecções graves	0,95 [0,02- 5,28]	1,24 [0,26- 3,62]	2,65 [1,86- 3,67]	2,44 [1,73- 3,33]
Neoplasias	0 [0,00- 2,84]	1,24 [0,26- 3,62]	1,03 [0,56- 1,73]	1,06 [0,62- 1,70]
Reação no local da injeção	0 [0,00- 2,84]	6,60 [3,77- 10,72]	9,72 [8,13- 11,52]	9,25 [7,82- 10,86]
Pacientes que descontinuaram por conta de ≥ 1 EA	6,64 [2,67- 13,67]	2,89 [1,16- 5,95]	6,18 [4,93- 7,66]	5,69 [4,58- 6,98]
Mortes	0,95 [0,02- 5,28]	0 [0,00- 1,24]	0,52 [0,21- 1,06]	0,44 [0,18- 0,90]

Adaptado de Reinisch 2018 (93)

Os autores concluíram que pacientes que continuaram o tratamento com golimumabe, administrado a cada 4 semanas por um período adicional de 3 anos, mantém o benefício clínico sustentado. Não foram encontrados novos EAs e o perfil de segurança foi similar aos resultados do estudo PURSUIT – M.

7.2. Revisões Sistemáticas com Meta-Análise

A seguir são apresentadas as revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram golimumabe *versus* placebo.

LeBlanc e col. 2015 (94) avaliaram o impacto das terapias biológicas na QVRS de pacientes com RCU. Os resultados demonstraram que pacientes que receberam golimumabe 200/100 mg (MD 12,20; IC 95% 6,52 – 17,88; 504 pacientes) ou 400/200 mg (MD 12,10; IC 95% 6,40 – 17,80; 508 pacientes) apresentaram média do escore IBDQ significativamente superior ao placebo na semana 6. Os autores concluíram que mais pesquisas seriam necessárias para avaliar o impacto de golimumabe na QVRS de pacientes com RCU.

Kawalec e col. 2014 (95) avaliaram a eficácia e segurança de agentes biológicos no tratamento da RCU moderada a grave. Os pacientes tratados com golimumabe apresentaram benefício clínico significativamente superior *versus* placebo ($p < 0,05$) independentemente da proporção de pacientes com resposta clínica e cicatrização da mucosa na fase de indução. O golimumabe apresentou risco de EAs graves significativamente superior ao placebo. Não foram encontradas diferenças entre golimumabe e placebo no risco geral de EAs ou mortes ($p > 0,05$) na fase de manutenção e indução.

Shah e col. 2017 (96) realizaram a comparação do risco geral de infecção entre biológicos *versus* placebo. Os resultados mostraram que golimumabe *versus* placebo na indicação de RCU apresenta um RR: 1,4; IC 95% 1,04 – 1,8 estatisticamente superior ao placebo. Os autores concluíram que terapias anti – TNF estão associadas a um risco aumentado de infecção *versus* placebo no tratamento da RCU.

7.3. Revisões Sistemáticas com Meta-Análise em Rede

No total, quatro revisões sistemáticas com meta-análise em rede foram incluídas. As meta-análises mais antigas, cuja análise já está inclusa nos resultados apresentados pelas meta-análises em rede mais recentes, foram excluídas para evitar duplicidade de informações. No entanto, uma vez que algumas análises apresentaram resultados divergentes, todas as revisões sistemáticas com meta-análise encontradas foram sumarizados na Tabela 46 e Tabela 47 mostrando os principais desfechos de remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa para a fase de indução e manutenção.

JAIRATH E COL. (2021) (97)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança dos biológicos anti-TNF e tofacitinibe no tratamento da RCU moderada a grave, utilizando vedolizumabe como referência, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise.

Método

A revisão sistemática com meta-análise Bayesiana avaliou pacientes com RCU moderada a grave, os resultados foram apresentados para pacientes que não receberam tratamento prévio

ou com falha aos medicamentos biológicos. As terapias avaliadas foram: adalimumabe, golimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe e tofacitinibe.

Foram incluídos ECRs com publicações completas ou *abstracts*. Os *abstracts* foram incluídos pois, os autores consideraram que é uma forma de mitigar o risco de estudos clínicos que falham, em geral, serem publicados apenas no formato de *abstract*, enquanto estudos com resultados positivos serem mais propensos a realizar a publicação completa, logo ambos os formatos foram considerados na análise. Os autores também consultaram a empresa Takeda para incluir dados adicionais não publicados dos estudos VARSITY e VISIBLE 1. Os desfechos de interesse foram resposta clínica, remissão clínica, melhora endoscópica durante o período de indução (semanas 6, 8 e 10) e resposta clínica e remissão clínica após 1 ano (semanas 52, 54 e 60) no tratamento de manutenção.

Resultados

Os resultados da resposta, remissão e melhora endoscópica na fase de indução e manutenção *versus* vedolizumabe 300 mg, para pacientes virgens ao tratamento biológico são apresentados na Tabela 12. Todos os resultados mostraram que golimumabe *versus* vedolizumabe são comparáveis sem diferença estatisticamente significativa entre ambas as tecnologias.

Tabela 12. Resultados da fase de indução e manutenção de golimumabe *versus* vedolizumabe.

Odds ratio (IC 95%) vs vedolizumabe 300 mg	Resposta clínica	Remissão clínica	Melhora endoscópica
Indução			
Golimumabe 200/100 mg	0,95 (IC 95% 0,61 – 1,48)	0,94 (IC 95% 0,59 – 1,51)	0,72 (0,38 – 1,34)
Golimumabe 400/200mg	1,05 (IC 95% 0,67 – 1,64)	1,05 (IC 95% 0,65 – 1,68)	0,81 (0,43 – 1,47)
Manutenção			
Golimumabe 100 mg	0,65 (0,37 – 1,15)	0,65 (0,37 1,14)	-
Golimumabe 50 mg	0,57 (0,31 – 1,02)	0,57 (0,31 – 1,02)	-

Resultados de Odds >1 favorecem o golimumabe. Adaptado de Jairath 2021 (97)

A avaliação de segurança foi feita com base na população geral com RCU no tratamento de manutenção. Os resultados mostraram que não foram encontradas diferenças entre vedolizumabe e golimumabe 100 mg na taxa de EAs graves e infecções graves. Golimumabe 50 mg e vedolizumabe não apresentaram diferenças estatisticamente significativa no perfil de EAs. Golimumabe 100 mg foi associado a taxa de EAs, taxa de infecção geral e taxa de descontinuação causada por EAs superior a vedolizumabe 300 mg a cada 8 semanas (OR 1,99 [IC 95% 1,10 –

3,59]), (OR 1,83 [IC 95% 1,06- 3,17] e (OR 3,58 [IC 95% 1,28 – 10,52]) respectivamente A Tabela 13 sumariza os resultados.

Tabela 13. Resultados do perfil de segurança de golimumabe versus vedolizumabe.

Odd ratio (IC 95% vs vedolizumabe a cada 8 semanas)	Golimumabe 100 mg	Golimumabe 50 mg
EAs gerais	1,99 (1,10 – 3,59)	1,74 (0,96 – 3,19)
EAs graves	2,09 (0,94 – 4,85)	1,28 (0,52 – 3,20)
Infecções gerais	1,83 (1,06 – 3,17)	1,72 (0,97 – 3,05)
Infecções graves	2,39 (0,39 – 16,43)	2,40 (0,39 – 16,88)
Descontinuação causada pelo EA	3,58 (1,28 – 10,52)	1,94 (0,61 – 6,14)

Resultados em negrito refletem diferença estatisticamente significativa. Adaptado de Jairath, 2021 (97)

A meta-análise mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre golimumabe e vedolizumabe no tratamento da RCU moderada a grave, entre pacientes virgens de tratamento com biológicos, nos desfechos de resposta, remissão nas fases de indução e manutenção do tratamento.

WELTY E COL. (2020) (98)

Objetivo

Comparar a eficácia relativa de ustekinumabe *versus* outras terapias nas taxas de remissão e resposta de 1 ano de tratamento dos pacientes com RCU moderada a grave por meio de uma revisão sistemática com meta-análise em rede.

Métodos

A revisão sistemática incluiu pacientes com RCU moderada a grave que falharam a terapia convencional e/ou falharam a medicamentos biológicos. Os comparadores da análise foram infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe. Os estudos incluídos foram ECR.

O método empregado na meta-análise em rede foi o modelo hierárquico Bayesiano, conduzido separadamente para as fases de indução (6 – 8 semanas) e do início da indução até o final da manutenção (correspondendo ao período de 1 ano).

Resultados

Após a remoção de duplicatas 4.992 estudos foram identificados e 39 foram incluídos na revisão sistemática. Uma vez que não existiu uma relação de dose – resposta aparente nos ECRs na fase de indução, doses agrupadas foram utilizadas para a análise de pacientes sem falha aos medicamentos biológicos.

Os resultados da remissão clínica foram feitos pela análise de sete estudos. O golimumabe apresentou probabilidade de ser o melhor tratamento de 34%, 58% e 36% nos desfechos de resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, respectivamente, na fase de indução (Tabela 14).

Tabela 14. Resultados da população sem falha aos biológicos na fase de indução da meta-análise.

Tratamento	Resposta Clínica SUCRA	Tratamento	Remissão Clínica SUCRA	Tratamento	Cicatrização da mucosa SUCRA
IFX 5mg/kg	86%	IFX 5mg/kg	88%	IFX 5mg/kg	87%
IFX 10mg/kg	79%	VDZ 300mg	81%	IFX 10mg/kg	84%
UST 6mg/kg	77%	IFX 10mg/kg	67%	VDZ 300mg	76%
VDZ 300mg	64%	GOL 200/100 mg	58%	TOF 10 mg	56%
TOF 10mg	49%	TOF 10 mg	43%	UST 130mg	47%
UST 130mg	41%	UST 130mg	42%	UST 6mg/kg	41%
GOL 200/100mg	34%	UST 6mg/kg	36%	GOL 200/100 mg	36%
ADA 160/80mg	20%	ADA 160/80 mg	35%	ADA 160/80 mg	22%
PBO	0%	PBO	0%	PBO	0%

Adaptado de Welty 2020, Material suplementar (98)

Os resultados de 1 ano de tratamento de golimumabe *versus* comparadores são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Resultados de 1 ano de tratamento de pacientes sem falha aos biológicos de golimumabe versus comparadores (pooled doses).

Golimumabe vs Odds ratio [IC 95%] Pr	Vedolizumabe	Infliximabe	Placebo
Resposta clínica	0,51 [0,21 – 1,17] 5,71%	0,70 [0,36 – 1,33] 13,82%	2,31 [1,54 – 3,49] 100,00%
Remissão clínica	0,61 [0,30 – 1,25] 9,01%	0,79 [0,38 – 1,61] 25,72%	2,13 [1,34 – 3,42] 99,92%
Cicatrização da mucosa	0,58 [0,27 – 1,23] 7,72%	0,51 [0,26 – 1,00] 2,42%	2,00 [1,32 – 3,05] 99,94%

Pr: probabilidade Bayesiana do tratamento ser melhor; OR: odds ratio. Adaptado de Welty 2020 – Material suplementar (98).

O estudo realizou uma análise bayesiana das intervenções no tratamento da RCU moderada a grave. Os autores não tiveram como objetivo realizar uma análise frequentista com a avaliação da significância estatística entre as intervenções e portanto, não apresentaram o valor de p . No entanto, sabe-se que o IC 95% exclui o valor nulo (no caso do *odds ratio* de 1) se, e apenas se, o valor de p for menor que 0,05, o que sugere significância estatística (101). Na Tabela 15 é possível verificar que na comparação de golimumabe versus infliximabe e vedolizumabe, todos os IC 95% incluíram o valor nulo, ou seja, o valor 1.0.

SINGH E COL. (2020) (99)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança da primeira linha (pacientes virgens aos biológicos) e segunda linha (exposição prévia a antagonistas TNF) de agentes para o tratamento da RCU ativa, moderada a grave por meio de uma revisão sistemática com meta-análise.

Métodos

A revisão sistemática incluiu ECR fase II ou III de pacientes adultos com diagnóstico de RCU (Score de Mayo 6 – 12, com subescore endoscópicos de 2 ou 3) que estavam na 1L ou 2L de tratamento. As intervenções consideradas foram: infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, tofacitinibe ou ustequinumabe, com mínima duração de tratamento de 14 dias.

Os comparadores foram placebo ou intervenção ativa e os desfechos avaliados nos estudos de indução a remissão clínica (score de Mayo total ≤ 2 sem subescore individual de >1) e melhora endoscópica (subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1). Para os estudos de

manutenção, o desfecho de eficácia foi a manutenção da remissão clínica e melhora endoscópica. Desfechos de segurança considerados foram EAs graves e infecções.

Resultados

No total, 5651 estudos foram identificados utilizando a estratégia de busca e 15 ECRs de agentes de tratamento na 1L e 7 ECRs na 2L foram incluídos.

Terapia de indução em pacientes sem tratamento prévio com antagonistas TNF (1L)

Os resultados da meta-análise direta demonstram que golimumabe é estatisticamente superior ao placebo na remissão clínica e cicatrização da mucosa. Os resultados de remissão e cicatrização da mucosa de golimumabe *versus* comparadores são apresentados na Tabela 16. Dados de resposta clínica não foram avaliados.

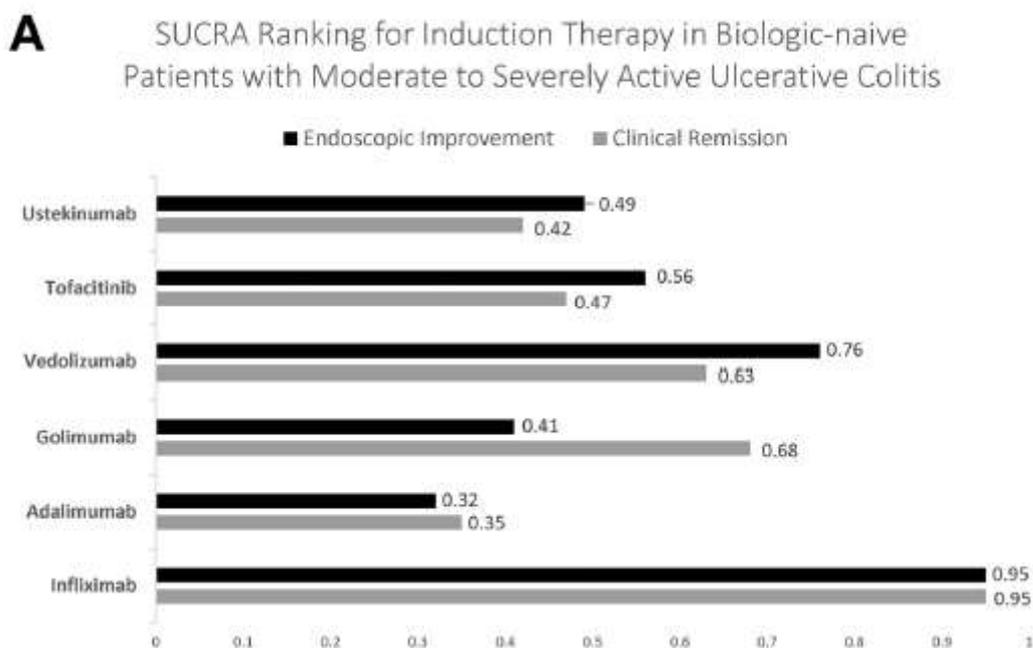
Tabela 16. Resultados de eficácia na fase de indução de golimumabe e comparadores.

Comparador	Vedolizumabe	Infliximabe	Placebo
Remissão clínica	VDZ vs GLM OR: 0,91 (0,44–1,86)	GLM vs IFX OR: 0,69 (0,35–1,36)	GLM vs PBO OR: 2,79 (1,64–4,02)
Cicatrização da mucosa	VDZ vs GLM OR: 1,45 (0,80–2,61)	GLM vs IFX OR 0,52 (0,33–0,83)	GLM vs PBO OR: 1,74 (1,25–2,41)

Intervenção vs comparador (IC 95%) , resultado > 1 favorece a intervenção. Resultados em negrito mostram dados com diferença estatística. VDZ: vedolizumabe; GLM: golimumabe; IFX: infliximabe; PBO: placebo. OR: odds ratio. Adaptado de Singh, 2020 (99)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe e vedolizumabe na indução da remissão clínica e cicatrização da mucosa. Infliximabe foi superior ao golimumabe na cicatrização da mucosa, mas sem diferença estatística no desfecho de remissão clínica. A Figura 7 mostra o ranking SUCRA para os desfechos de remissão clínica e melhora endoscópica.

Figura 7. Ranking SUCRA de terapias avaliadas na fase de indução para pacientes virgens de tratamento com biológicos.



Adaptado de Singh 2020 (99)

O golimumabe ficou na segunda posição do ranking SUCRA de indução da remissão clínica (infiximabe 0,95; golimumabe 0,68; vedolizumabe 0,63).

Manutenção

Por conta das diferenças no desenho dos ECR, a meta-análise em rede avaliou infiximabe, adalimumabe e vedolizumabe separadamente da análise com golimumabe, tofacitinibe, vedolizumabe e ustequinumabe. Nesse último grupo, os estudos clínicos incluídos realizaram uma re-randomização daqueles que responderam à terapia de indução.

Não foram observadas diferenças significativas entre as intervenções, com todos os tratamentos sendo igualmente eficazes na manutenção da remissão. Além disso, foi realizado um ranking dos tratamentos (SUCRA, manutenção da remissão clínica e melhora endoscópica, golimumabe, 0,69 e 0,58; vedolizumabe, 0,63 e 0,76; respectivamente). O infiximabe não foi analisado nesse grupo.

Entre as intervenções, as taxas de EAs graves foram estatisticamente inferiores com vedolizumabe e infiximabe *versus* golimumabe.

Infliximabe ficou em primeiro lugar no ranking de melhor tratamento na fase de indução. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre vedolizumabe e golimumabe. Na fase de manutenção, os autores concluíram que não foram encontradas diferenças significativas entre vedolizumabe e golimumabe e todas as intervenções analisadas foram consideradas pelos autores igualmente efetivas no tratamento da RCU moderada a grave.

As limitações dessa análise foram que por conta do desenho dos estudos incluídos, os autores conduziram duas meta-análises em rede separadamente, não sendo possível portanto, a comparação de golimumabe com infliximabe em alguns cenários. Existem também diferenças no tempo de avaliação dos desfechos nos estudos de indução incluídos, entre outros fatores que podem afetar o resultado final.

TRIGO – VICENTE E COL. (2018) (100)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de medicamentos para o tratamento da RCU moderada a grave de pacientes não tratados previamente com biológicos por meio de uma revisão sistemática com meta-análise em rede.

Métodos

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana avaliou os seguintes medicamentos: infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, etrolizumabe, tofacitinibe e ozanimode. Foram incluídos na revisão sistemática os ECRs de adultos com RCU moderada a grave, com o escore de Mayo ≥ 6 . Os comparadores da análise poderiam ser intervenções ou placebo. Os ECRs incluídos foram de fase 2 ou 3, independentemente do país de origem.

Os desfechos de interesse na fase de indução foram remissão clínica (escore de Mayo ≤ 2 , com nenhum escore individual > 1), resposta clínica (redução no escore de Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ desde a linha de base, com diminuição no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ponto ou um subescore de ≤ 1), e cicatrização da mucosa (subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1). Na fase de manutenção os desfechos avaliados foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica sustentada (obtenção de remissão clínica ou resposta clínica em ambos, na indução e na terapia de manutenção).

Resultados

Na revisão sistemática, 612 títulos foram avaliados após a remoção das duplicatas e destes, 18 ECRs foram incluídos. Nos resultados de indução da remissão clínica, não existiu diferença estatisticamente significativa entre golimumabe, vedolizumabe e infliximabe. No desfecho de indução da cicatrização da mucosa, o golimumabe foi estatisticamente superior ao placebo, infliximabe foi estatisticamente superior ao golimumabe (OR 1,67; IC 95% 1,04–2,07) e não existiu diferença estatisticamente significativa entre golimumabe e vedolizumabe (OR: 0,92; IC 95% 0,52- 1,61).

Os resultados da fase de indução e manutenção são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17. Resultados da meta-análise em rede de golimumabe versus comparadores na fase de indução e manutenção.

Golimumabe vs OR (IC 95%)	Placebo	Infliximabe 3,5 mg	Infliximabe 5 mg	Vedolizumabe
Remissão clínica (6 – 8 semanas)*	3,24 (1,80-6,06)	0,81 (0,29- 2,24)	0,71 (0,34- 1,48)	0,86 (0,30- 2,33)
Resposta clínica (6 – 8 semanas)*	2,59 (1,89-3,57)	0,64 (0,25- 1,55)	0,62 (0,39- 0,99)	1,0 (0,56- 1,72)
Cicatrização da mucosa (6 – 8 semanas)*	1,94 (1,40-2,70)	0,58 (0,24- 1,34)	0,60 (0,37- 0,96)	0,92 (0,52- 1,61)
Remissão clínica (48–54 semanas)	1,81 (1,10-3,00) (GLM 100 mg) e 1,75 (1,04- 2,92) (GLM 50 mg)	-	0,66 (0,30- 1,47) GLM (100 mg) e 0,64 (0,29- 1,43) (GLM 50 mg)	0,47 (0,21- 1,03) (GLM 100 mg) e 0,46 (0,20- 1,00) (GLM 50 mg)
Remissão clínica sustentada	2,08 (0,86- 5,30) (GLM 100 mg) e 1,38 (0,51- 3,58) (GLM 50 mg)	-	0,57 (0,16- 1,94) (GLM 100 mg) e 0,38 (0,10- 1,34) (GLM 50 mg)	0,76 (0,23- 2,51)(GLM 100 mg) e 0,50 (0,14- 1,72) (GLM 50 mg)
Cicatrização da mucosa (48 – 54 semanas)	2,04 (1,26- 3,31) (GLM 100 mg) e 1,98 (1,22- 3,21) (GLM 50 mg)	-	0,53 (0,25- 1,13) (GLM 100 mg) e 0,52 (0,24- 1,11) (GLM 50 mg)	0,47 (0,22- 0,99) (GLM 100 mg) e 0,46 (0,22- 0,95) (GLM 50 mg)
Taxa de infecção	1,90 (1,23-2,95) (GLM 100 mg) e 1,79	1,94 (0,58- 7,55) (GLM 100 mg) e 1,83 (0,53- 7,09) (GLM 50 mg)	1,55 (0,80- 2,95) (GLM 100 mg) e 1,45 (0,74- 2,84) (GLM 50 mg)	1,09 (0,56- 2,14) (GLM 100 mg) e 1,03 (0,51- 2,06) (GLM 50 mg)

Golimumabe vs OR (IC 95%)	Placebo	Infliximabe 3,5 mg	Infliximabe 5 mg	Vedolizumabe
	(1,12- 2,85) (GLM 50 mg)			
EAs graves	1,71 (0,89-3,43) (GLM 100 mg) e 1,00 (0,45- 2,18) (GLM 50 mg)	4,12 (0,74- 38,17) (GLM 100 mg) e 2,40 (0,40- 22,77) (GLM 50 mg)	2,28 (0,97- 5,56) (GLM 100 mg) e 1,34 (0,51- 3,52)	1,27 (0,41- 3,97) (GLM 100 mg) e 0,74 (0,22- 2,45) (GLM 50 mg)

Golimumabe *versus* comparador (IC 95%), resultados de taxa de remissão, resposta e cicatrização da mucosa > 1 favorecem o golimumabe. Taxa de infecção e EA grave < 1 favorece golimumabe. Células em negrito indicam resultado estatisticamente significativo. GLM: golimumabe. EA: evento adverso; OR: odds ratio. *Golimumabe na indução com dose de 200 mg na semana 0 e 100 mg na semana 2. Adaptado de Trigo – Vicente 2018, Material suplementar (100).

Em relação ao perfil de segurança, todos os tratamentos apresentaram probabilidade similar entre si, sem diferenças estatisticamente significativas.

Não foram encontradas diferenças significativas entre vedolizumabe e golimumabe na fase de indução e infliximabe apresentou melhores resultados de indução da resposta clínica e cicatrização da mucosa *versus* golimumabe. Na fase de manutenção não foram encontradas diferenças entre infliximabe, golimumabe e vedolizumabe, com exceção do desfecho cicatrização da mucosa, no qual vedolizumabe foi superior ao golimumabe.

8. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de viés foi analisado por meio da ferramenta RoB 2.0 e as meta-análises foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2 (89,90). Os resultados são apresentados no ANEXO 2. A qualidade da evidência dos estudos pivotais (PURSUIT indução e manutenção) foram analisados pelo GRADE e os resultados foram apresentados no ANEXO 3.

9. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS

A Tabela 18 mostra resultados de estudos de mundo real que avaliaram a eficácia, segurança, qualidade de vida e produtividade de pacientes tratados com golimumabe no tratamento da RCU.

Tabela 18. Dados de mundo real de pacientes com RCU tratados com golimumabe.

Autor, ano	População, n	Intervenção	Principais resultados	Conclusões
Teich e col. 2021 (102)	N = 286 Estudo prospectivo com pacientes com RCU moderada a grave para a avaliação da mudança de produtividade no trabalho, capacidade para atividades diárias e qualidade de vida de pacientes tratado com golimumabe na Alemanha	<u>Indução</u> 200 mg de golimumabe no tempo zero e 100 mg após 2 semanas <u>Manutenção</u> 50 mg ou 100 mg a cada 28 dias de acordo com o peso corporal	<u>Produtividade no trabalho</u> O escore TWPI (<i>total work productivity impairment</i>) melhorou significativamente desde a linha de base até 3 meses após o início do tratamento com golimumabe (mudança média - 17,3% (p < 0,0001), os resultados se mantiveram após 24 meses de avaliação <u>Qualidade de vida</u> A qualidade de vida dos pacientes melhoraram significativamente após tratamento com golimumabe IBDQ [mudança média: 28,0 (DP: ± 36.1, mês 3), 42,1 (DP: ± 39,5, mês 24)] <u>Taxa de hospitalização relacionado à doença</u> A taxa de hospitalização diminuiu de 16% (linha de base) para 4,3% no mês 24 <u>Média de dias de trabalho perdidos</u> Diminuição de 8,2 (DP: 17,6 - linha de base) para 0,7 (DP: 2,1) após tratamento de indução com golimumabe	Os autores concluíram que golimumabe está associado a uma importante melhora na produtividade no trabalho, atividades diárias, qualidade de vida e diminuição da taxa de hospitalização relacionada a doença

<p>Bossa e col. 2020 (103)</p>	<p>N = 196 O estudo observacional avaliou pacientes com RCU em 22 centros da Itália</p>	<p><u>Indução</u> 200 mg de golimumabe no tempo zero e 100 mg após 2 semanas</p> <p><u>Manutenção</u> 50 mg ou 100 mg a cada 28 dias de acordo com o peso corporal</p>	<p><u>Indução da resposta clínica</u> 66,3% (N = 130)</p> <p><u>Remissão clínica completa</u> 25% (N = 47) em 3 meses de tratamento</p> <p><u>Cicatrização da mucosa</u> 44% (N = 33) em 3 meses de tratamento</p> <p><u>Descontinuação de esteroides</u> 37,4% (N = 34) após 3 meses de tratamento</p> <p><u>Taxa de resposta clínica</u> 72,8% entre pacientes em primeira linha de tratamento com anti-TNF em 3 meses de avaliação</p> <p><u>Manutenção da resposta clínica no mês 12</u> 39,3% (N= 130)</p> <p><u>Eventos adversos graves</u> 2% (N = 4)</p>	<p>Os autores concluíram que a eficácia e segurança de golimumabe na prática clínica foi confirmada em curto e longo prazo (12 meses de tratamento)</p>
<p>Iborra e col. 2020 (104)</p>	<p>N = 190 Estudo observacional incluiu pacientes com RCU para avaliar a persistência em até 4 anos (definida como o tempo desde o início do tratamento até a descontinuação, esse parâmetro se relaciona à eficácia, segurança</p>	<p><u>Indução</u> 200 mg de golimumabe no tempo zero e 100 mg após 2 semanas</p> <p><u>Manutenção</u></p>	<p><u>Probabilidade de persistência</u> 63%, 46%, 39% e 27% em 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente</p>	<p>Golimumabe demonstrou boa persistência do tratamento e com perfil de segurança em longo prazo sem novos EAs</p>

	e aderência) do tratamento com golimumabe	50 mg ou 100 mg a cada 28 dias de acordo com o peso corporal		
Probert e col. 2018 (105)	N = 207 Os pacientes apresentavam RCU moderada a grave não tratados previamente com anti-TNF, estudo aberto, braço único, fase 4 e conduzido no Reino Unido	<u>Indução</u> 200 mg de golimumabe no tempo zero e 100 mg após 2 semanas <u>Manutenção</u> 50 mg ou 100 mg a cada 28 dias de acordo com o peso corporal	<u>Indução da resposta clínica</u> 68,8% <u>Indução da remissão clínica</u> 38,5% <u>Resposta clínica sustentada na 54 semanas</u> 36,4% entre os que responderam à indução <u>Remissão clínica em 54 semanas</u> 25,7 % entre os que responderam à indução <u>Qualidade de vida</u> Melhora estatisticamente significativa desde a linha de base até a semana 6 no escore IBDQ total. A melhora da qualidade de vida relacionada a saúde foi sustentada até a semana 54	Os autores concluíram que golimumabe induziu e promoveu a manutenção da resposta clínica. Golimumabe melhorou significativamente a qualidade de vida dos pacientes na comparação com a linha de base.
Taxonera e col. 2017 (106)	N = 142 O estudo avaliou a eficácia de golimumabe em 1L, 2L ou 3L de anti – TNF no tratamento da RCU moderada a grave, por meio de um estudo retrospectivo e multicêntrico.	<u>Indução</u> 200 mg de golimumabe no tempo zero e 100 mg após 2 semanas <u>Manutenção</u> 50 mg ou 100 mg a cada 28 dias de acordo com o peso corporal	<u>Remissão clínica</u> 32% atingiram remissão clínica (IC 95% 23,7% - 39,7%) <u>Taxa de resposta (1L)</u> 75% <u>Taxa de resposta (2L)</u> 70%	Os autores concluíram que golimumabe foi efetivo para a indução e manutenção da resposta clínica em pacientes com ou sem tratamento prévio com anti-TNF por meio de um estudo com dados de mundo real.

Taxa de resposta (3L)
50%

DP: desvio padrão; RCU: retocolite ulcerativa; 1L : primeira linha de tratamento com anti-TNF; 2L: segunda linha de tratamento com anti-TNF; 3L: terceira linha de tratamento com anti-TNF.

10. DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A revisão sistemática foi desenvolvida com o objetivo de identificar todas as evidências clínicas que avaliassem a segurança e eficácia de golimumabe no tratamento de pacientes com RCU moderada a grave, sem tratamento prévio com biológicos. Além do placebo, os comparadores considerados foram os atuais tratamentos disponíveis no SUS: infliximabe e vedolizumabe. Os resultados compreenderam um ECR de fase III (PURSUIT) publicado em dois artigos, referente a fase de indução e manutenção; uma avaliação de extensão do PURSUIT com três anos de acompanhamento; três meta-análises de golimumabe *versus* placebo e quatro meta-análises em rede *versus* infliximabe e vedolizumabe (91–94,96–100).

Os resultados da fase de indução do estudo PURSUIT mostraram resposta clínica com golimumabe 200/100 mg e golimumabe 400/200 mg (51,0%, e 54,9%, respectivamente) estatisticamente superior *versus* o grupo placebo (30,3%; $P < 0,0001$ para ambas as comparações). Na fase de manutenção, os resultados se mantiveram consistentes e favoráveis ao golimumabe com porcentagem de resposta clínica na semana 54 de 49,7% de pacientes tratados com golimumabe 100 mg e 47% com golimumabe 50 mg *versus* 31,2% com placebo, com diferenças estatisticamente significativas em ambas as doses ($p < 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente). Os resultados de remissão clínica também foram estatisticamente favoráveis para golimumabe 100 mg *versus* placebo (27,8% *versus* 15,6 %, $p = 0,004$) (91,92).

O estudo de Reinisch e col. (2018) (93) realizou o acompanhamento por três anos de manutenção dos pacientes tratados no PURSUIT. Cerca de 63% dos pacientes tratados com golimumabe no início do estudo de extensão continuaram o tratamento até o final do estudo, no qual a última administração foi na semana 212. Entre os pacientes que responderam ao golimumabe na fase de indução, 99,3% apresentaram leve ou nenhuma atividade da doença, de acordo com o *Physician's Global Assessment*, e 92,5% estavam livres de corticoide na semana 216 (93).

Na avaliação dos resultados das meta-análises incluídas, percebe-se que há diferentes conclusões em alguns desfechos avaliados, na comparação de golimumabe *versus* vedolizumabe ou infliximabe (93,97–100,107–110). Na avaliação de indução da remissão clínica não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as três tecnologias. Na indução da resposta clínica, as meta-análises mais recentes concluíram que infliximabe foi superior ao golimumabe (93,97–100,107–110). Não foram encontradas diferenças entre vedolizumabe e golimumabe. Na indução da cicatrização da mucosa, Singh e col. (2020) (99), Bonovas e col.

(2018) (107) e Trigo-Vicente e col. (2018) (100) concluíram que infliximabe mostrou superioridade a golimumabe; entre vedolizumabe e golimumabe não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. De forma geral, pode-se concluir que não foram identificadas diferenças estatisticamente significativa entre vedolizumabe e golimumabe na fase de indução. O infliximabe apresentou nos desfechos de indução da resposta clínica e cicatrização da mucosa superioridade *versus* golimumabe.

Na fase de manutenção, o estudo mais recente incluído foi o Jairath e col. (2021) (97), estudo que incluiu dados de vedolizumabe retirados de relatórios não publicados, portanto, dados novos não incluídos em outras meta-análises. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre vedolizumabe *versus* golimumabe em pacientes com RCU moderada a grave, em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. Na análise de Welty e col. (2020) (98), que avaliou o ranking de melhor tratamento, golimumabe se posiciona abaixo de vedolizumabe e infliximabe. Embora o valor de *p* não tenha sido apresentado, uma vez que esse não foi o objetivo dos autores, é possível verificar que o IC de 95% do *odds ratios* de golimumabe *versus* vedolizumabe e infliximabe, inclui o valor nulo 1, o que implica que o valor de *p* não pode ser inferior a 0,05 (101). No estudo Singh e col. (2020) (99), na manutenção da remissão clínica, golimumabe aparece em uma posição no ranking similar porém mais favorável *versus* vedolizumabe (golimumabe 0,69 e vedolizumabe 0,63). No desfecho de cicatrização da mucosa, o vedolizumabe aparece na primeira posição no ranking (vedolizumabe 0,76 e golimumabe 0,58), o infliximabe não foi incluído nessa análise. Por fim, no estudo de Trigo Vicente e col. (2018) (100) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre vedolizumabe e golimumabe na taxa de infecção, EAs graves, remissão clínica e remissão clínica sustentada. Vedolizumabe apresentou resultados estatisticamente superiores a golimumabe na cicatrização da mucosa. Entre infliximabe e golimumabe não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na fase de manutenção. Na Tabela 46 e na Tabela 47 no ANEXO 4 é apresentado um panorama com os resultados de indução e manutenção das meta-análises.

Os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos fase 3 mostraram um baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. A qualidade da evidência dos estudos pivotais foi considerada alta em todos os desfechos avaliados: resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e segurança.

Portanto, em muitos desfechos os resultados não foram convergentes entre as meta-análises, principalmente na avaliação da manutenção. Possivelmente, o principal motivo é a heterogeneidade entre as populações, desenho dos estudos incluídos, frequência de

mensuração do desfecho entre outros fatores que podem ter influenciado o resultado final das meta-análises em rede.

11. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

11.1. Análise de custo-utilidade

Objetivo

Avaliar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) de golimumabe e comparadores: vedolizumabe e infliximabe.

População alvo

A população alvo do modelo é de pacientes adultos com RCU moderada a grave que falharam ao tratamento convencional. A idade de início dos pacientes na avaliação econômica é de 40 anos, com um peso médio de 70kg (111).

Horizonte temporal

Considerando-se que a RCU é uma doença crônica e que a idade de início do paciente na avaliação é de 40 anos, foi utilizado um horizonte temporal de 50 anos, a fim de se avaliar adequadamente os benefícios dos medicamentos durante toda a vida.

Perspectiva da análise

A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde público brasileiro como pagador. Sendo assim, foram incluídos os custos diretos cobertos pelo SUS.

Intervenção e Comparador

Como comparadores, foram incluídos os dois medicamentos atualmente incorporados no sistema de saúde público brasileiro nesta análise: vedolizumabe e infliximabe, conforme PCDT 514/2020 para retocolite ulcerativa (9), enquanto que a intervenção foi golimumabe.

Desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (112).

Desfechos clínicos

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (112), o desfecho de saúde considerado foi o AVAQ.

A diferença de custo e efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio [ICER]*) descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{golimumabe} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{golimumabe} - Efetividade_{comparador}}$$

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), além dos custos envolvidos na administração dos medicamentos biológicos.

Estrutura do modelo

O modelo foi dividido em duas partes: a fase de indução foi modelada através de uma árvore de decisão, a fase de manutenção foi representada através de um modelo de Markov. Os estados de saúde considerados no modelo foram: remissão (definida como obtenção de um escore de Mayo 0-2); doença leve (escore Mayo 3-5); doença moderada a grave (escore Mayo 6-12); cirurgia; e remissão pós-cirúrgicas e complicações pós-cirúrgicas.

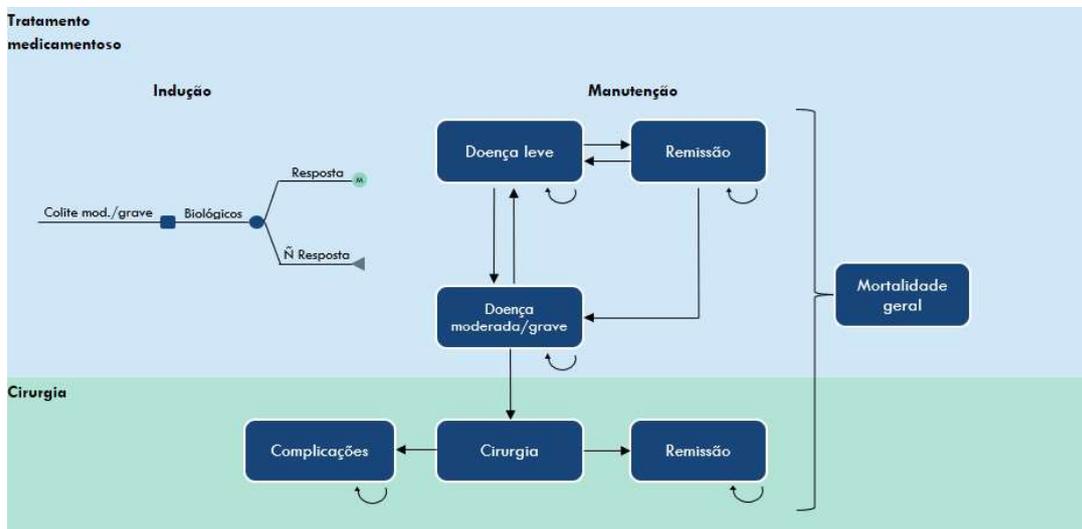
Os pacientes entram no modelo com doença moderada a grave e passam a fazer tratamento com um dos três biológicos analisados. Aqueles que respondem ao tratamento na indução seguem com o mesmo medicamento na fase de manutenção, enquanto que aqueles que falharam saem do modelo e não seguem para a manutenção.

Os pacientes remanescentes entram no modelo de Markov (Figura 8), cujas probabilidades de mudança e permanência em um certo estado de saúde, seja ele remissão, resposta, doença ativa ou cirurgia, foram extraídas do relatório 480 da CONITEC (111). Não foram modelados tratamentos subsequentes, nem uma possível segunda linha de imunobiológicos, em caso de falha da terapia analisada.

Considerou-se que os pacientes que seguiriam para cirurgia interromperiam o tratamento farmacológico previamente. Esses pacientes podem permanecer livres de complicações, o que configuraria o estado de remissão pós-cirurgia, ou podem apresentar complicações como sepse, no estado de complicações pós-cirurgia. Considera-se também que os pacientes podem fazer apenas uma cirurgia e, após essa etapa, permaneceriam nos estados de remissão ou complicações pós-cirúrgicas durante o restante do horizonte temporal, conforme mostrado na Figura 8.

O horizonte temporal na árvore de decisão e a duração de um ciclo em ambos os modelos foi de 8 semanas. Já o horizonte temporal para o modelo de Markov foi de 50 anos, por se tratar de uma doença crônica.

Figura 8. Modelos de árvore de decisão e de Markov para as fases de indução e manutenção, respectivamente.



A população do modelo consiste em pacientes que falharam ao tratamento convencional e entraram em sua primeira linha com imunobiológicos. O peso médio considerado foi de 70 kg, de acordo com o IBGE (113), e a idade de entrada no modelo foi de 40 anos, assim como foi estipulado no relatório 480 da CONITEC (111).

Foi considerada também a tábua de mortalidade do IBGE (114) como mortalidade geral da população brasileira para cada faixa etária. Todos os pacientes, em qualquer estado, estavam sujeitos à tal probabilidade de morte.

Mensuração de parâmetros

As probabilidades de transição de um estado de saúde para outro nos modelos de árvore de decisão e de Markov foram obtidas do relatório 480 da CONITEC (111) e são apresentadas nas tabelas abaixo, para as fases de indução e manutenção, respectivamente.

Tabela 19. Probabilidades de transição do modelo de árvore de decisão para a fase de indução.

Indução	Resposta (com e sem remissão)
Vedolizumabe	62,4%
Infliximabe	68,2%
Golimumabe	57,1%

Fonte: Relatório 480 da CONITEC, 2019 (111).

Tabela 20. Probabilidades de transição do modelo de Markov para a fase de manutenção.

Manutenção	Resposta	Remissão	Doença moderada/grave	Cirurgia
Vedolizumabe				
Resposta	62,00%	20,00%	18,01%	0,00%
Remissão	7,30%	92,70%	0,00%	0,00%
Doença moderada/grave	28,10%	0,00%	71,09%	0,81%
Infliximabe				
Resposta	67,80%	2,70%	29,50%	0,00%
Remissão	8,00%	92,00%	0,00%	0,00%
Doença moderada/grave	15,90%	0,00%	83,29%	0,81%
Golimumabe				
Resposta	62,30%	5,30%	32,40%	0,00%
Remissão	5,30%	94,70%	0,00%	0,00%
Doença moderada/grave	17,90%	0,00%	81,30%	0,80%

Fonte: Relatório 480 da CONITEC, 2019 (111).

Como comentado na seção “Estrutura do modelo”, uma vez que o paciente chegue à etapa de cirurgia, ele encerra o tratamento farmacológico e pode passar apenas para os estados de remissão e complicações pós-cirúrgicas. Ainda seguindo o relatório 480 da CONITEC (111), considerou-se que 95% dos pacientes seguiriam para a remissão e os outros 5% apresentariam complicações após a realização da cirurgia.

Dados clínicos

O desfecho clínico em AVAQs foi avaliado no modelo.

Como não existem dados nacionais de utilidade para RCU disponíveis na literatura, os valores utilizados no modelo foram retirados de Swinburn e col. (2012) (115), que por sua vez foram descritos no relatório de avaliação do NICE para incorporação do vedolizumabe (116).

Assumiu-se que a utilidade associada à cirurgia era a mesma que no estado de doença moderada a grave e que os pacientes com complicações pós-cirúrgicas teriam um decréscimo de utilidade de 0,17 em relação àqueles em remissão pós-cirúrgica, seguindo o estudo de Arseneau e col. (2006) (117) e as considerações do relatório 480 da CONITEC (111). A Tabela 21 apresenta os valores de utilidade usados no modelo.

Tabela 21. Dados de utilidade.

Estado de saúde	Utilidade anual
Remissão	0,91
Resposta	0,80
Doença moderada grave	0,55
Colectomia	0,55
Remissão pós-cirúrgica	0,59
Complicações pós-cirúrgicas	0,42

Fonte: Swinburn e col., 2012 (115) e Arseneau e col., 2006 (117).

Uso de recursos

A Tabela 22 apresenta os dados de posologia dos medicamentos envolvidos nesta análise, bem como seus preços que, no caso de vedolizumabe e infliximabe, foram retirados do Painel de Preços do Ministério da Economia (118). Já o preço de golimumabe proposto para incorporação é o mesmo atualmente negociado pela PDP entre Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e Ministério da Saúde e disponível para a indicação de artrite reumatóide, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e artrite psoriásica.

Tabela 22. Posologia e preços dos medicamentos.

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço
Infliximabe	5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Depois a cada 8 semanas.	100 mg	R\$805,60
Vedolizumabe	300mg nas semanas 0, 2 e 6. Depois a cada 8 semanas.	300 mg	R\$3.218,00
Golimumabe	200mg na semana 0 e 100mg na semana 2. Após, a dose depende do peso do paciente: 100mg na semana 6 e após a cada 4 semanas se o peso for maior ou igual a 80kg ou 50mg na semana 6 e a cada 4 semanas, se o peso for inferior a 80kg.	50 mg	R\$1.142,70

Fonte: Bulas dos medicamentos (15–17) e painel de preços (118).

Como a dosagem de manutenção de golimumabe passa de 50mg para 100mg em pacientes com 80kg ou mais e o peso médio da população considerado nesta análise foi de 70kg (111), o parâmetro de peso foi variado para um valor máximo de 80kg na análise de sensibilidade determinística, de modo a se avaliar o impacto da alteração de dose no resultado final.

Considerou-se que os custos com a administração intravenosa para os medicamentos que possuem tal configuração seria de R\$103,13, conforme mostrado no relatório 480 da CONITEC (111). Considerou-se também que a administração subcutânea não acarretaria em custos para o pagador.

A Tabela 23 mostra os custos dos recursos médicos envolvidos no tratamento da RCU em cada estado de saúde do modelo de Markov e também da cirurgia de colectomia e de suas possíveis complicações, que neste caso seriam a sepse. Tais valores foram retirados do relatório 480 da CONITEC (111).

Tabela 23. Custos de recursos médicos por estado de saúde e cirurgia.

Estado de saúde	Custo
Doença leve	R\$ 1.328,09
Remissão	R\$ 738,21
Doença moderada/grave	R\$ 2.031,88
Cirurgia	R\$ 1403,91
Complicações pós-cirúrgicas	R\$ 3045,21
Remissão pós-cirúrgica	R\$ 513,13

Fonte: relatório 480 da CONITEC (111).

Resultados

As Tabela 24 e Tabela 25 apresentam os resultados de custos com a aquisição e administração dos medicamentos, enquanto que a Tabela 26 mostra os custos totais, entre aquisição de medicamentos, administração e recursos médicos, por estado de saúde.

Tabela 24. Custos de aquisição e administração dos medicamentos nas fases de indução e manutenção.

Medicamento	Duração da fase de indução	Indução	Manutenção*
Infliximabe	6 semanas	R\$8.768,19	R\$2.922,73
Vedolizumabe	6 semanas	R\$ 9.963,39	R\$ 3.321,13
Golimumabe	2 semanas	R\$ 6.856,20	R\$ 2.285,40

*Custos por ciclo de 8 semanas.

Tabela 25. Custos de aquisição e administração dos medicamentos por ano de tratamento.

Medicamento	Ano 1: Indução e manutenção	Ano 2: Manutenção
Infliximabe	R\$29.415,47	R\$22.737,88
Vedolizumabe	R\$29.621,74	R\$20.709,94
Golimumabe	R\$22.024,55	R\$16.509,63

Tabela 26. Custos totais de tratamento para cada medicamento e estado de saúde.

Medicamento	Resposta	Remissão	Doença ativa	Cirurgia	Complicações	Remissão Cirurgia
Infliximabe - Manutenção	R\$ 4.250,82	R\$ 3.660,94	R\$ 4.954,61	R\$ 1.403,91	R\$ 3.045,21	R\$ 513,13
Vedolizumabe - Manutenção	R\$ 4.649,22	R\$ 4.059,34	R\$ 5.353,01	R\$ 1.403,91	R\$ 3.045,21	R\$ 513,13
Golimumabe - Manutenção	R\$ 3.613,49	R\$ 3.023,61	R\$ 4.317,28	R\$ 1.403,91	R\$ 3.045,21	R\$ 513,13

A Tabela 27 apresenta os resultados incrementais de custos e AVAQs e os RCEIs em comparação com golimumabe.

Tabela 27. Resultados do modelo de custo-utilidade.

Parâmetro	Golimumabe	Vedolizumabe	Infliximabe
AVAQ	7,55	9,68	8,37
Diferença em AVAQ golimumabe vs comparador	-	-2,13	-0,82
Custo	R\$141.918,81	R\$197.405,92	R\$191.809,59
Diferença em custos golimumabe vs comparador	-	-R\$55.487,11	-R\$49.890,78
RCEI	-	R\$26.092,57	R\$61.207,15

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo – efetividade incremental

O valor de RCEI de golimumabe em comparação com vedolizumabe representa cerca de 75% do valor do PIB per capita brasileiro, enquanto que o valor de comparação com infliximabe é quase o dobro (119). Entretanto, o valor positivo de RCEI neste caso deve-se ao fato de que tanto os custos quanto os resultados em AVAQ para golimumabe foram inferiores aos dos comparadores, de maneira que o RCEI apresenta o menor valor para o comparador de melhor performance clínica.

Entretanto, vale ressaltar que, por se tratar de uma doença crônica e pelo fato de o horizonte temporal analisado ser de 50 anos, as diferenças em AVAQ entre os medicamentos representam, no máximo, apenas 4% de todo o tempo considerado. Desta maneira, é possível inferir que golimumabe apresenta resultados clínicos muito próximos em relação aos comparadores, enquanto que seu custo de tratamento é inferior em relação a estes.

Análise de sensibilidade

- ***Análise de sensibilidade determinística (ASD)***

Para determinar quais parâmetros tem maior influência no resultado de RCEI do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística. Os valores de cada parâmetro foram variados em 20% para mais e para menos, respeitando-se os limites no caso de porcentagens e dados de utilidade. A análise de sensibilidade variou o peso médio dos pacientes, visto que infliximabe e golimumabe apresentam regime posológico peso-dependente. Os valores variados estão apresentados na Tabela 28, enquanto que os resultados para cada comparador são mostrados na Figura 9 e na Figura 10.

Tabela 28. Parâmetros variados na ASD – RCEI de AVAQ.

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo
Idade de entrada no modelo	32,0	40	48,0
Taxa de desconto	4%	5%	6%
Peso médio (≥18 anos)	60,0	70	80,0
Preço - Infiximabe	R\$644,48	R\$805,60	R\$ 966,72
Preço - Vedolizumabe	R\$ 2.574,40	R\$ 3.218,00	R\$ 3.861,60
Preço - Golimumabe	R\$ 914,16	R\$ 1.142,70	R\$ 1.371,24
Custos com administração IV	R\$ 82,50	R\$ 103,13	R\$ 123,76
Custos com recursos médicos - doença leve	R\$ 1.062,47	R\$ 1.328,09	R\$ 1.593,71
Custos com recursos médicos - remissão	R\$ 590,57	R\$ 738,21	R\$ 885,85
Custos com recursos médicos - doença grave	R\$ 1.625,50	R\$ 2.031,88	R\$ 2.438,26
Custos com recursos médicos - cirurgia	R\$ 1.123,13	R\$ 1.403,91	R\$ 1.684,69
Custos com recursos médicos - cirurgia complicações	R\$ 2.436,17	R\$ 3.045,21	R\$ 3.654,25
Custos com recursos médicos - cirurgia remissão	R\$ 410,50	R\$ 513,13	R\$ 615,76

ASD: análise de sensibilidade determinística; RCEI: razão de custo – efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Figura 9. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para o resultado entre golimumabe e vedolizumabe.

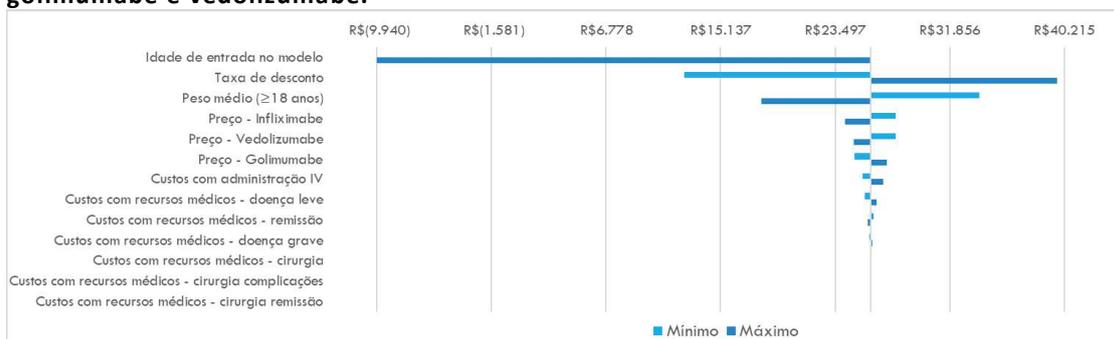
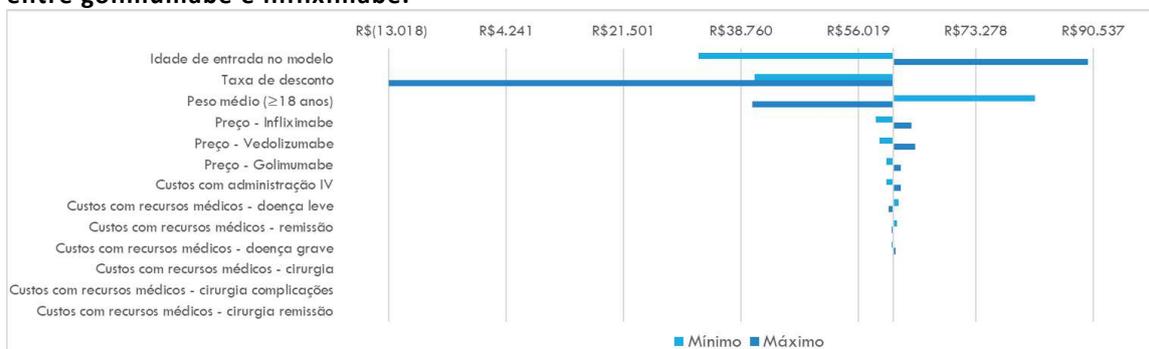


Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para o resultado entre golimumabe e infliximabe.



A partir dos gráficos de tornado conclui-se que se trata de um modelo robusto, no qual poucos parâmetros tem um impacto significativo nos resultados de RCEI para os dois

comparadores. Os parâmetros de maior impacto sobre os resultados foram os mesmos para os três comparadores: idade de entrada no modelo, taxa de desconto e peso médio dos pacientes.

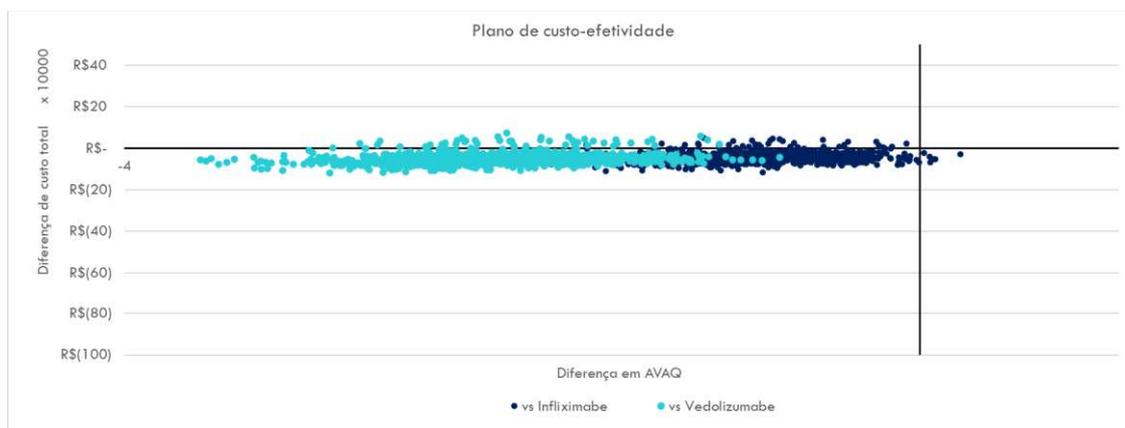
Já era esperado que o peso médio dos pacientes fosse um parâmetro de grande impacto no resultado final, uma vez que a dose de infliximabe depende diretamente do peso do paciente e, no caso de golimumabe, a dose dobra para pacientes acima de 80kg.

- **Análise de sensibilidade probabilística (ASP)**

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de golimumabe ser custo-efetivo para o desfecho em AVAQ quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza, conforme mostrado na Figura 11.

Figura 11. Plano de custo-efetividade entre golimumabe, vedolizumabe e infliximabe.



AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Golimumabe apresentou menor custo de tratamento em 96,1% e 95,1% das mil iterações em relação à infliximabe e vedolizumabe, respectivamente. Entretanto, o incremental em AVAQs foi positivo em apenas 0,6% das iterações na comparação com infliximabe; já em relação à vedolizumabe, a variação em AVAQs foi sempre negativa, porém em 96,8% dos casos tal diferença foi inferior a 3 anos.

Conforme apresentado na seção de "EVIDÊNCIAS CLÍNICAS" não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe, infliximabe e vedolizumabe na indução da remissão (97–100,107–110,120–123). Também na fase de manutenção, estudos concluíram que golimumabe, vedolizumabe e infliximabe são opções similares na remissão clínica (99,100). Jairath e col (2021) (97) não encontraram diferenças significativas entre vedolizumabe e golimumabe no tratamento de pacientes com RCU sem falha aos biológicos na fase de indução e manutenção. Sendo assim, golimumabe pode ser uma opção de tratamento com perfil comparável de eficácia às demais disponíveis no SUS na resposta clínica e remissão clínica da fase de manutenção, porém com custo de tratamento significativamente inferior.

12. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

População alvo

A população alvo desta análise constitui-se de pacientes adultos com RCU de moderada a grave em tratamento no sistema de saúde público brasileiro.

Para cálculo do tamanho desta população, os dados de incidência e prevalência foram retirados relatório 480 da CONITEC, mais especificamente da projeção da população elegível aos biológicos (111). Como os dados deste relatório foram extrapolados apenas até o ano de 2024 e verificou-se que, a partir de 2022, os incrementos anuais no número de pacientes foram sempre iguais a 213, assumiu-se que esta seria a incidência anual. Já a prevalência obtida foi de 3.527 pacientes, corresponde à extrapolação feita para o ano de 2022.

A Tabela 29 apresenta o número de pacientes prevalentes e incidentes por ano. Vale ressaltar que, como os custos de tratamentos utilizados na análise são provenientes do modelo de custo-utilidade, que já considera a tábua de mortalidade geral do IBGE (114) não foram incluídos dados de mortalidade no cálculo da população de interesse para o modelo de impacto orçamentário.

Tabela 29. Pacientes incidentes e prevalentes por ano.

Parâmetros	2018-2022	2023	2024	2025	2026
População elegível	3.527	3.740	3.953	4.166	4.379
População elegível iniciando tratamento por ano	3.527	213	213	213	213
Pacientes incidentes	-	213	213	213	213
Pacientes prevalentes	3.527	-	-	-	-

Tempo horizonte

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (124).

Cenários

O modelo é composto de dois cenários: o atual, no qual não há incorporação de golimumabe, e o proposto, no qual golimumabe estaria incorporado, conforme mostrado na Figura 12.

Figura 12. Estrutura de impacto orçamentário



Comparadores

Seguindo o modelo de custo-utilidade, os comparadores no impacto orçamentário são vedolizumabe e infliximabe.

Participação de mercado

A participação de mercado estimada para golimumabe no cenário atual e proposto, bem como no cenário atual, está apresentada na Tabela 30.

Tabela 30. Participação de mercado

Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário Atual					
Vedolizumabe	50%	50%	50%	50%	50%
Infliximabe	50%	50%	50%	50%	50%
Golimumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Vedolizumabe	45,0%	43,5%	42,0%	40,5%	39,0%
Infliximabe	45,0%	43,5%	42,0%	40,5%	39,0%
Golimumabe	10,0%	13,0%	16,0%	19,0%	22,0%

População de interesse

Foram considerados os pacientes prevalentes de 2022 e os incidentes dos anos seguintes, ambos ajustados pelas variações dos *market shares* dos medicamentos no decorrer do tempo, conforme mostrado na Tabela 30, para o cálculo do impacto orçamentário. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos, sendo aplicados os custos anuais de aquisição dos medicamentos. A população de pacientes em tratamento por ano e por medicamento para os cenários atual e proposto é apresentada nas Tabela 31 e Tabela 32.

Tabela 31. População elegível por medicamento e por ano para o cenário atual.

Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Infliximabe	1.764	107	107	107	107
Vedolizumabe	1.764	107	107	107	107
Golimumabe	0	0	0	0	0

Tabela 32. População elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto.

Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Infliximabe	1.587	93	89	86	83
Vedolizumabe	1.587	93	89	86	83
Golimumabe	353	28	34	40	47

Resultados

Os custos de tratamento totais utilizados na análise são provenientes do modelo de custo-utilidade, que já considera os custos com aquisição e administração de medicamentos, uso de recursos médicos, cirurgia e complicações pós-cirúrgicas, são apresentados na Tabela 33.

Tabela 33. Custos totais utilizados no modelo de impacto orçamentário por medicamento e por ano.

Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Infliximabe	29.415,47	22.737,88	17.963,41	19.349,69	15.327,19
Vedolizumabe	29.621,74	20.709,94	16.460,03	18.021,86	14.547,50
Golimumabe	22.024,55	16.509,63	12.972,09	13.950,48	11.058,46

Os resultados de impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 34 e a Figura 13 e a Figura 14.

Tabela 34. Resultado de impacto orçamentário.

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2022	R\$104.112.121	R\$101.468.966	-R\$2.643.155
2023	R\$82.907.685	R\$80.861.099	-R\$2.046.587
2024	R\$71.620.382	R\$69.725.286	-R\$1.895.096
2025	R\$80.485.478	R\$78.216.956	-R\$2.268.521
2026	R\$71.244.846	R\$69.038.963	-R\$2.205.883
TOTAL	R\$410.370.511	R\$399.311.269	-R\$11.059.242

Figura 13. Impacto orçamentário total em 5 anos.

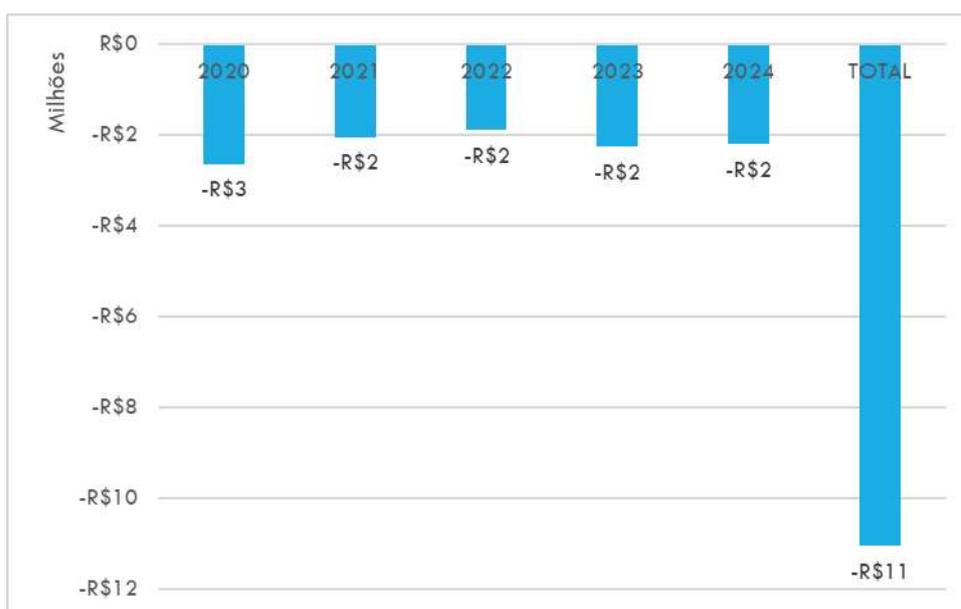
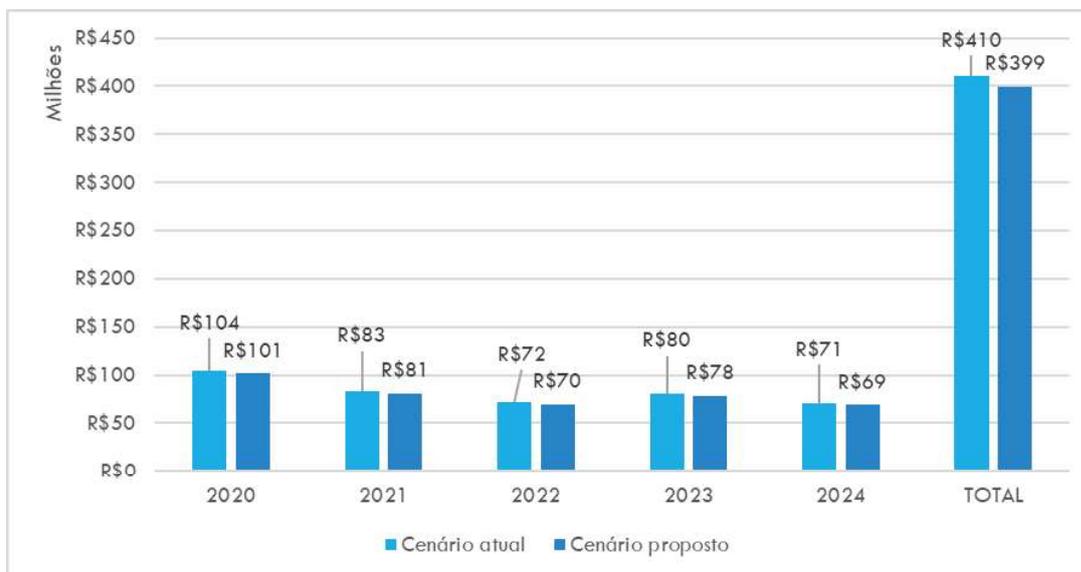


Figura 14. Impacto orçamentário anual.



Desta maneira, a incorporação de golimumabe representaria uma economia para o pagador, já que os custos de tratamento da intervenção são menores do que os dos comparadores.

Análise de sensibilidade determinística

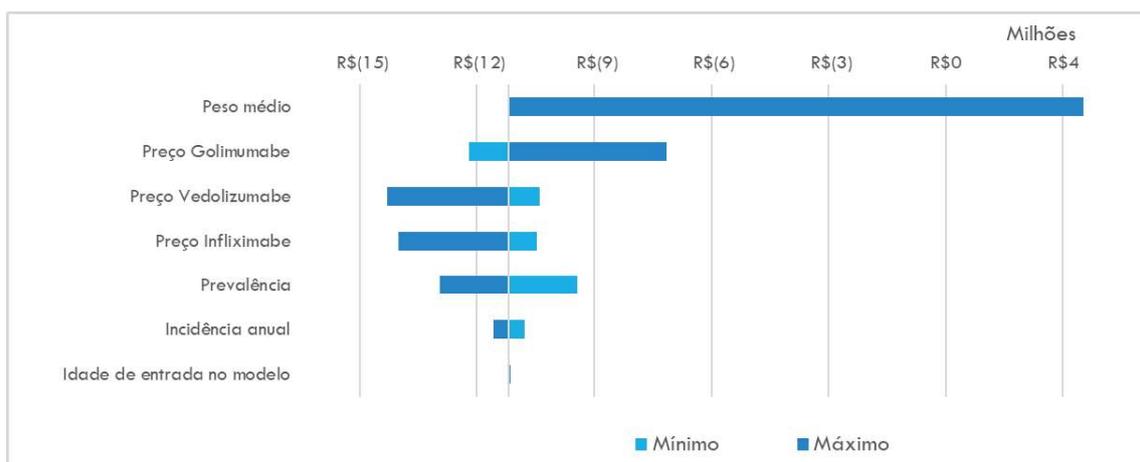
Para o cálculo da ASD do impacto orçamentário foram variados os parâmetros de cálculo da população elegível, o peso médio do paciente e a idade de entrada no modelo em 20%, para mais e para menos, enquanto que os preços dos medicamentos foram variados em 20% para mais e em 5% para menos (Tabela 35).

Tabela 35. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário.

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo
Incidência anual	170	213	256
Prevalência	2822	3527	4232
Preço Infiximabe	R\$765,32	R\$ 805,60	R\$ 966,72
Preço Vedolizumabe	R\$3.057,10	R\$ 3.218,00	R\$ 3.861,60
Preço Golimumabe	R\$1.085,57	R\$ 1.142,70	R\$ 1.371,24
Peso médio	60	70	80
Idade de entrada no modelo	32,0	40,0	48,0

A Figura 15 apresenta o resultado da ASD na forma de gráfico tornado.

Figura 15. Gráfico tornado – Impacto orçamentário.



Os parâmetros de maior influência sobre o resultado da análise de impacto orçamentário são o peso médio do paciente, já que ele interfere na dosagem de golimumabe para pacientes a partir de 80kg e, principalmente, de infliximabe, cuja dose é diretamente dependente do peso; e os preços dos medicamentos.

Com relação à epidemiologia da doença, os dados de prevalência e incidência são provenientes de fonte confiável para cálculo da população elegível, entretanto, por se tratarem de extrapolações feitas a partir do ano de 2018 (111), existem incertezas em torno do número correto de pacientes.

Por outro lado, como o cálculo de número de pacientes foi sucinto, sem que se aplicassem várias porcentagens provindas de fontes diferentes sobre a totalidade da população, pode-se inferir que tratam-se de dados robustos.

13. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

O **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** (125), recomenda golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e mercaptopurina ou azatioprina, ou que não toleram ou têm contra-indicações médicas para tais terapias.

O **Haute Autorité de santé (HAS)** (126) emitiu uma opinião de reembolso positiva para golimumabe no tratamento da RCU moderada a grave em pacientes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina ou azatioprina, ou que são intolerantes ou têm contra-indicações médicas para tais terapias.

O **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)** (127) recomendou golimumabe no tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional. A agência aceitou que o golimumabe seria uma opção de tratamento alternativa aos biológicos atualmente listados no PBS: adalimumabe, infliximabe e vedolizumabe. O PBAC aceitou que o golimumabe era não inferior em termos de eficácia e segurança em relação ao vedolizumabe e adalimumabe na terapia de indução e manutenção, e inferior ao infliximabe para eficácia de indução, mas não inferior ao infliximabe para segurança e eficácia na terapia de manutenção.

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (128): golimumabe foi incorporado no rol de 2021 para tratamento da RCU moderada a grave (escore completo de Mayo ≥ 6 ou escore endoscópico de Mayo ≥ 2) como terapia de indução e manutenção, após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia sistêmica convencional.

O **Scottish Medicines Consortium (SMC)** (129) e o **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** (130) recomendaram que golimumabe não fosse reembolsado para o tratamento da RCU devido a limitações na avaliação de custo-efetividade.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado neste dossiê, a RCU é uma doença que acomete predominantemente o trato gastrointestinal e faz parte do grupo de doenças crônicas imunomediadas. Desta forma, assim como outras enfermidades de mesma natureza, esta possui sérias repercussões sistêmicas. Este caráter sistêmico associado aos próprios sintomas intestinais da RCU, que são incômodos e constrangedores, impõem uma carga humanística considerável aos pacientes, com grande sofrimento físico e psicossocial, comprometendo sua qualidade de vida e produtividade (25,43,45).

Os resultados da revisão sistemática demonstraram o benefício clínico do golimumabe no tratamento da RCU moderada a grave. Os estudos de fase 3 (91) mostraram que a taxa de indução da resposta com golimumabe 200/400 mg ou 200/100 mg foi estatisticamente significativa e superior *versus* placebo ($p \leq 0,0001$ para ambas doses). O acompanhamento de três anos apresentou resultados consistentes, com 63% dos pacientes tratados com golimumabe no início do estudo de extensão em tratamento até o final da avaliação na semana 212 (93). Em relação as meta-análises em rede, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe, infliximabe e vedolizumabe na indução da remissão (97–100,107–110,120–123). Na indução da resposta clínica, infliximabe mostrou o perfil mais favorável e superioridade *versus* golimumabe (100,107). Não foram encontradas diferenças significativas entre vedolizumabe e golimumabe na indução da remissão, resposta e cicatrização da mucosa (65,97,99,100). Na fase de manutenção, Singh e col. (2020) (99) concluíram que vedolizumabe e golimumabe são opções similares e efetivas na remissão clínica, infliximabe não foi incluído nessa análise. No estudo de Trigo-Vicente e col. (2018) (100) não foram encontradas diferenças entre infliximabe, golimumabe e vedolizumabe na manutenção da remissão clínica. O perfil de segurança com golimumabe foi considerado tolerável, sem novos EAs identificados na avaliação de 3 anos de acompanhamento (93).

Devido a essas características, golimumabe recebeu recomendação positiva pelas agências de ATS do Reino Unido, Austrália e França (125–127). Recentemente golimumabe recebeu aprovação para incorporação no rol de 2021 da Saúde Suplementar para o tratamento de pacientes com RCU moderada à grave que não responderam ou foram intolerantes ao tratamento convencional (128). Por meio da PDP, o golimumabe será produzido nacionalmente a partir de 2030. Todo o investimento aplicado no complexo industrial nacional e o comprometimento do Ministério da Saúde e dos parceiros em relação a realização desta transferência de tecnologia trarão a independência nacional sob este produto estratégico ao

SUS e sustentabilidade tecnológica e econômica a curto, médio e longo prazos para um medicamento já dispensado no SUS para doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatoide (81), espondiloartrites (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) (82) e artrite psoriásica (83).

Atualmente, somente duas terapias biológicas são reembolsadas pelo SUS, que oferecem apenas a via administração intravenosa: infliximabe e vedolizumabe (9). Os pacientes que apresentam comorbidades musculoesqueléticas possuem somente infliximabe como opção de tratamento e não há um tratamento biológico com via subcutânea. Golimumabe é uma alternativa de anti-TNF que oferece o benefício da comodidade posológica da via de administração subcutânea de manutenção mensal, além de apresentar indicação para manifestações articulares comuns nas DII.

Além disso, é importante mencionar que os dados do Instituto de Medicina dos Estados Unidos sinalizam que a competição dentro do mercado da saúde pode ser utilizada para promover a qualidade e eficiência do sistema (131). A competitividade no mercado tende a criar sistemas no qual o máximo é oferecido pelo menor custo possível, podendo criar um sistema flexível, dinâmico e eficiente (132). Adicionalmente, diretrizes nacionais e internacionais recomendam diversas terapias biológicas para o tratamento da RCU (18,63–65). Considerando o contexto de doença crônica, no qual recidivas são comuns, golimumabe pode ser mais uma opção terapêutica e em caso de falha, os pacientes ainda possuem outras alternativas. O tratamento com biológicos pode contribuir para a cicatrização da mucosa, diminuindo o risco de colectomia e favorecendo o curso clínico da doença (9,74–78). Portanto, a inclusão de golimumabe proporcionaria uma nova opção aos pacientes e também pode ser um fator positivo para a competitividade no mercado da saúde.

O impacto orçamentário da incorporação de golimumabe em 5 anos resultou em uma economia de aproximadamente R\$ 11 milhões. Desta forma, a incorporação de golimumabe, além de promover uma alternativa que proporciona comodidade posológica para os pacientes, também é importante para a sustentabilidade do sistema de saúde.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England). 2017 Apr;389(10080):1756–70.
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov;365(18):1713–25.
3. Gasparini RG. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil. 2018; Available from: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/152905/gasparini_rg_dr_bot.pdf?s
4. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
5. Dallaqua R. Qualidade de vida e capacidade funcional em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. 2015.
6. Lopez-Sanroman A, Carpio D, Calvet X, Romero C, Cea-Calvo L, Julia B, et al. Perceived Emotional and Psychological Impact of Ulcerative Colitis on Outpatients in Spain: UC-LIFE Survey. *Dig Dis Sci*. 2017 Jan;62(1):207–16.
7. Hillson E, Dybicz S, Waters HC, Stuart B, Schaneman J, Dabbous O, et al. Health Care Expenditures in Ulcerative Colitis: The Perspective of a Self-Insured Employer. *J Occup Environ Med*. 2008 Aug;50(8):969–77.
8. Cohen R, Skup M, Ozbay AB, Rizzo J, Yang M, Diener M, et al. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs associated with ulcerative colitis in a privately-insured employed population in the US. *J Med Econ*. 2015 Jun;18(6):447–56.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. 2020.
10. Andreia Filipa Quina R. Doença Inflamatória Intestinal. 2008.
11. Malik T, Aurelio D. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. [Updated 2021 Mar 6]. 2021.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 14 DE 31 DE AGOSTO DE 2020. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. 2020. 193 p.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 09, DE 21 DE MAIO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriaca. 2021. 40 p.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. 2018. 24 p.
15. Takeda Pharma. Bula do medicamento - Entyvio. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ENTYVIO>
16. Janssen-Cilag. Bula do medicamento - Remicade. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REMICADE>
17. Janssen-Cilag. Bula do medicamento - Simponi. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Simponi>
18. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Diretriz sobre retocolite ulcerativa. 2019. 48 p.
19. Parente JML. Características demográficas e fenótipos clínicos das doenças inflamatórias

- intestinais no Nordeste do Brasil. Tese de Doutorado. Campinas; 2014.
20. 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* (London, England). 2018 Dec;390(10114):2769–78.
 21. SANTOS RM dos, SILVA K dos S, SANDINHA MR, SÁ SPC, SANTOS AH dos, CARVALHO ATP. Inflammatory Bowel Disease: Outpatient Treatment Profile. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(2):96–100.
 22. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205–17.
 23. EDWARDS FC, TRUELOVE SC. THE COURSE AND PROGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS. *Gut*. 1963 Dec;4(4):299–315.
 24. Costa LA, Mendes R, Campelo V, Miguel J, Parente L. Estudo Clínico-Epidemiológico Das Doenças Inflamatórias Intestinais No Estado Do Piauí. 2011;05:0–3.
 25. Souza MM de, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE de. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Rev Bras Coloproctol*. 2008;28(3):324–8.
 26. Persborn M. Studies of barrier function in patients with ulcerative colitis and pouchitis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2011.
 27. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–19.
 28. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):979–86.
 29. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Oct;491:119.
 30. Iskandar HN, Dhere T, Farraye FA. Ulcerative Colitis: Update on Medical Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015 Nov;17(11):44.
 31. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006 Nov;81(11):1462–71.
 32. Teixeira FV, Hosne RS, Sobrado CW. Management of ulcerative colitis: A clinical update. *J Coloproctology*. 2015;35(4):230–7.
 33. Mendes RP. Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em ambulatório de referência brasileiro para doenças intestinais no período de 20 anos. 2016.
 34. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2014;32(4):320–7.
 35. Monstad I, Hovde Ø, Camilla I, Moum BA. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis : results from population-based and observational studies. 2014;95–104.
 36. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(suppl 3):iii8 LP-iii18.
 37. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(1):101–11.
 38. Jess T, Rungoe C, Peyrin–Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;10(6):639–45.

39. Jewel Samadder N, Valentine JF, Guthery S, Singh H, Bernstein CN, Wan Y, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Study in Utah. *Dig Dis Sci*. 2017 Aug;62(8):2126–32.
40. Zhiqin W, Palaniappan S, Raja Ali RA. Inflammatory Bowel Disease-related Colorectal Cancer in the Asia-Pacific Region: Past, Present, and Future. *Intest Res*. 2014;12(3):194.
41. Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ekbom A, et al. Inflammatory Bowel Disease Confers a Lower Risk of Colorectal Cancer to Females Than to Males. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1697-1703.e2.
42. Davis S, Robison B, Vess J, Lebel J. Primary Care Management of Ulcerative Colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(3):11–9.
43. Falcão L, Martinelli V. Associação de doença inflamatória intestinal com ansiedade e depressão: avaliação dos fatores de risco. *GED gastroenterol endosc dig*. 2016;35(2):52–8.
44. Flores C, Calixto R, Francesconi CF. Inflammatory Bowel Disease: Low Impact on Scores of Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients Attending a Tertiary Care Center in Brazil. *Gastroenterology*. 2015;144(5):S-653-S-654.
45. Yaras A, Rubin DT, Panés J, Lindsay JO, Vermeire S, Bayliss M, et al. Burden of ulcerative colitis on functioning and well-being: A systematic literature review of the SF-36® Health Survey. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(5):600–9.
46. Souza MM de, Barbosa DA, Espinosa MM, Belasco AGS. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(4):479–84.
47. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016 Jun;48(6):592–600.
48. Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am J Manag Care*. 2016 Mar;22(3 Suppl):s51-60.
49. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(4):322–37.
50. 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 Apr;31(7):693–707.
51. Murthy SK, James PD, Antonova L, Chalifoux M, Tanuseputro P. High end of life health care costs and hospitalization burden in inflammatory bowel disease patients: A population-based study. *PLoS One*. 2017 May;12(5):e0177211–e0177211.
52. Sonnenberg A. Age distribution of IBD hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(3):452–7.
53. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;16(3):343-356.e3.
54. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, et al. Does Hospitalization Predict the Disease Course in Ulcerative Colitis? Prevalence and Predictors of Hospitalization and Re-Hospitalization in Ulcerative Colitis in a Population-based Inception Cohort (2000-2012). *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Sep;24(3):287–92.
55. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2617–25.
56. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(4):431–7.

57. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1471–8.
58. Cohen RD, Rizzo J, Soliman AM, Skup M, Yang M, Chao J, et al. Economic Burden of Common Comorbidities Associated With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2013 May;144(5):S-149.
59. de S. B. Fróes R, 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*. 2018;19(3):463–70.
60. Dan A, Boutros M, Nedjar H, Kopylov U, Afif W, Khalil MA, et al. Cost of Ulcerative Colitis in Quebec, Canada: A Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug;23(8):1262–71.
61. National Institute For Health and Care Excellence. Guidelines. Ulcerative Colitis Management. 2018.
62. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Acad Fam Physicians*. 2007;76(9):1323–30.
63. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jul;11(7):769–84.
64. 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 Apr;158(5):1450–61.
65. 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 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
66. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut*. 2014 Oct;63(10):1607–16.
67. Bewtra M, Su C, Lewis JD. Trends in Hospitalization Rates for Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;5(5):597-601.e1.
68. 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.
69. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Green J, editor. PLoS One*. 2016 Oct;11(10):e0165435.
70. SOBRADO CW, SOBRADO LF. MANAGEMENT OF ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS: A CLINICAL UPDATE. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo) [Internet]*. 2016 Sep;29(3):201–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000300201&lng=en&tlng=en
71. 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 [Internet]*. 2016 May 18; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
72. Park SC, Jeen YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut Liver [Internet]*. 2015 Jan 15;9(1):18–27. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/DOIx.php?id=10.5009/gnl14226>
73. Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis [Internet]*. 2018 Oct 12;24(11):2461–7. Available from:

<https://academic.oup.com/ibdjournal/article/24/11/2461/4999184>

74. 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* [Internet]. 2005 Dec 8;353(23):2462–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050516>
75. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* [Internet]. 2012 Nov;380(9853):1606–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612601500>
76. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Oct;141(4):1194–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511009048>
77. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Sep;14(9):1245-1255.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356516001075>
78. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* [Internet]. 2012 Nov;61(11):1619–35. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-302830>
79. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, et al. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul;23(7):1174–81.
80. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):425–40.
81. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No - 24, DE 10 DE SETEMBRO DE 2012. In: *Diário Oficial da União*. 2012. p. 1.
82. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA N° 21, DE 24 DE MAIO DE 2016. In: *Diário Oficial da União*. 2016. p. 1.
83. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA N° 14, DE 11 DE ABRIL DE 2016. In: *Diário Oficial da União*. 2016. p. 1.
84. Ministério da Saúde. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)*. 2021. p. 2.
85. *Diário Oficial da União*. PORTARIA - N° 731, DE 26 DE MARÇO DE 2018. 2016. p. 1.
86. *Diário Oficial da União*. EXTRATO DO TERMO DE EXECUÇÃO DESCENTRALIZADA DE RECURSOS - N° 63/2020. 2021. p. 124–5.
87. *Diário Oficial da União*. RESOLUÇÃO RE N° 297, DE 21 DE JANEIRO DE 2021. 2021. p. 36.
88. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico - Científicos: 1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa*. 2021;124.
89. Cochrane. *Revised Cochrane risk - of - bias for randomized trial (RoB 2)*. 2019;72.
90. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DAShea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E H DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;Sep 21;358.

91. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan;146(1):85–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513008469>
92. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851300886X>
93. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johans J, et al. Long-Term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018 Jun 18; Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jyy079/5039659>
94. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 22; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008655.pub3>
95. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jun;29(6):1159–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12563>
96. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2017 Apr;23(4):570–7. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/4/570-577/4560754>
97. Jairath V, Chan K, Lasch K, Keeping S, Agboton C, Blake A, et al. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 4;1–12. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2021.1880319>
98. Welty M, Mesana L, Padhiar A, Naessens D, Diels J, van Sanden S, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 Apr 2;36(4):595–606. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2020.1716701>
99. 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* [Internet]. 2020 Sep;18(10):2179-2191.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356520300446>
100. 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* [Internet]. 2018 Dec 26;40(6):1411–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-018-0743-4>
101. COCHRANE. Cochrane Training - Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions, Confidence intervals. 2021; Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-15#section-15-4>
102. Teich N, Grümmer H, Jörgensen E, Liceni T, Holtkamp-Endemann F, Fischer T, et al. Golimumab improves work productivity in patients suffering from moderate to severe ulcerative colitis: results of a prospective study over 24 months. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 12;21(1):161. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01747-z>
103. Bossa F, Biscaglia G, Valvano MR, Costantino G, Lauria A, Clemente R, et al. Real-Life Effectiveness and Safety of Golimumab and Its Predictors of Response in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis*

- Sci [Internet]. 2020 Jun 13;65(6):1767–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-019-05904-z>
104. Iborra M, García-Morales N, Rubio S, Bertolotti F, Calvo M, Taxonera C, et al. Real-life experience with 4 years of golimumab persistence in ulcerative colitis patients. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 20;10(1):17774. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-73577-0>
 105. Probert CS, Sebastian S, Gaya DR, Hamlin PJ, Gillespie G, Rose A, et al. Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a Phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative Colitis). *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jul 7;5(1):e000212. Available from: <https://bmjopengastro.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgast-2018-000212>
 106. Taxonera C, Rodríguez C, Bertolotti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2017 Aug;23(8):1394–402. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/8/1394-1402/4560735>
 107. 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* [Internet]. 2018 Feb;47(4):454–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14449>
 108. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn’s disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 May;45(10):1291–302. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14030>
 109. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 May 20;160(10):704. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M13-2403>
 110. Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Muñoz MA, Beltrán Calvo C, Molina López T. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp organo Of Expr Cient la Soc Esp Farm Hosp*. 2015 Mar;39(2):80–91.
 111. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Ciência T e IE, Saúde D de G e I de T e I em, Saúde CG de G de T em, Tecnologias C de M e A de. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. 2019.
 112. (Brasil). Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de avaliação econômica. 2014.
 113. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares - Tabela 2645. 2008.
 114. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [: análises e tabelas]. 2019.
 115. Swinburn P, Elwick H, Bean K, Curry A, Patel S, Bodger K, et al. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. *Gut*. 2012 Jul;61(Suppl 2):A237.2-A237.
 116. Essat M, Tappenden P, Ren S, Bessey A, Archer R, Wong R, et al. Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2016 Mar;34(3):245–57.
 117. Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, et al. Do Patient Preferences Influence Decisions on Treatment for Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;4(9):1135–42.
 118. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. 2020. Available from: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>

119. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PIB cresce 1,1% e fecha 2019 em R\$ 7,3 trilhões. 2019.
120. Mei W-Q, Hu H-Z, Liu Y, Li Z-C, Wang W-G. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 May 21;21(19):6044–51. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i19/6044.htm>
121. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Apr;39(7):660–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12644>
122. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Green J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Oct 24;11(10):e0165435. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165435>
123. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 May 4;9(5):693–700. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.2015.1024657>
124. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. 2014.
125. National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. 2020. 21 p.
126. Haute Autorité de Santé. Ustekinumab. 2020. 36 p.
127. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Golimumab. 2017. 17 p.
128. Agência Nacional de Saúde Suplementar. PROCESSO N°: 33910.035910/2018-37. 2021. p. 951.
129. Scottish Medicines Consortium. ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (vials) and solution for injection in pre-filled syringe (Stelara®). 2020. 14 p.
130. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. USTEKINUMAB (STELARA/STELARA I.V. — JANSSEN INC.). 2020. 9 p.
131. Institute of Medicine (US). Essential Health Benefits: Balancing Coverage and Costs. 2012;257.
132. Wiseman LG& V. Introduction to Health Economics. 2011;2 edition:290.
133. NCT01863771. A Phase 3 Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Maintenance Therapy, Administered Subcutaneously, in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Coli. 2017;
134. Philip G, Cornillie F, Adedokun JO, Melsheimer R, Rutgeerts P, Colombel J-F, et al. Early Dose Optimisation of Golimumab in Nonresponders to Induction Treatment for Ulcerative Colitis Is Effective and Supported by Pharmacokinetic Data. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2019 Sep 27;13(10):1257–64. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/13/10/1257/5371269>
135. NCT00488774. An Efficacy and Safety Study of Golimumab in Participants With Ulcerative Colitis. 2013;
136. Močko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2016 Aug;36(8):870–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1785>

137. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Mar;39(5):447–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12624>
138. Nigam GB, Bhandare AP, Antoniou GA, Limdi JK. Systematic review and meta-analysis of dermatological reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumour necrosis factor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 2;33(3):346–57. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MEG.0000000000001917>
139. Alimohammadi N, Koosha F, Rafeian-Kopaei M. Current, New and Future Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2020 Jul 5;26(22):2668–75. Available from: <https://www.eurekaselect.com/180717/article>
140. Boland K, Greener T, Kabakchiev B, Stempak J, Tessolini J, Li R, et al. Identification of Target Golimumab Levels in Maintenance Therapy of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis Associated With Mucosal Healing. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020 Apr 11;26(5):766–73. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/26/5/766/5570706>
141. 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* [Internet]. 2019 Dec;7(10):1285–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640619883566>
142. Dulai PS, Singh S, Jairath V, Ma C, Narula N, Vande Casteele N, et al. Prevalence of endoscopic improvement and remission according to patient-reported outcomes in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Feb;51(4):435–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15577>
143. Salahudeen MS. A review of current evidence allied to step-up and top-down medication therapy in inflammatory bowel disease. *Drugs of Today* [Internet]. 2019;55(6):385. Available from: http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=2969816&p_IsPs=N
144. Stawowczyk E, Kawalec P. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for Ulcerative Colitis. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018 Apr 19;36(4):419–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-017-0601-6>
145. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 May;12(6):635–43.
146. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 14;1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2017.1326163>
147. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* [Internet]. 2017 Aug 13;31(4):299–316. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-017-0231-8>
148. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 14;17(1):52. Available from: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0602-0>
149. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Jan;45(1):3–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13847>

150. Shah ED, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Evaluating Study Withdrawal Among Biologics and Immunomodulators in Treating Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016 Apr;22(4):933–9. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/22/4/933-939/4561811>
151. Song Y-N, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *J Food Drug Anal* [Internet]. 2015 Mar;23(1):1–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1021949814000908>
152. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johans J, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Sep;42(5):504–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13291>
153. Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Blocking Agents as Treatment for Ulcerative Colitis Intolerant or Refractory to Conventional Medical Therapy: A Meta-Analysis. Cominelli F, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 27;9(1):e86692. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0086692>
154. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Aug;108(8):1268–76. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201308000-00012>
155. 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* [Internet]. 2021 May 19;50(4):323–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820139.2020.1714650>
156. 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* [Internet]. 2018 Dec;48(11–12):1174–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15005>
157. 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* [Internet]. 2019 Jul 30;6(1):e000302. Available from: <https://bmjopengastro.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgast-2019-000302>
158. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johans J, et al. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2016 Apr;7(4):e168. Available from: <https://journals.lww.com/01720094-201604000-00008>

ANEXO 1

Tabela 36. Lista de exclusão dos estudos da revisão sistemática.

Primeiro Autor	Ano	Motivo de Exclusão
1 .NCT01863771 (133)	2017	Estudo PURSUIT realizada especificamente na população do Japão
2.Philip (134)	2019	Análise post hoc do PURSUIT de pacientes que não responderam a fase de indução
3.NCT00488774 (135)	2013	Golimumabe intravenoso
4. Mocko (136)	2016	Resultados agrupados
5.Williams (137)	2014	Resultados agrupados
6.Nigam (138)	2021	Resultados agrupados
7.Alimohammadi (139)	2020	Resultados agrupados
8.Boland (140)	2019	Tipo de estudo
9.Pantavou (141)	2019	Revisão sistemática sem meta-análise
10.Dulai (142)	2020	Resultados agrupados
11.Salahudeen (143)	2019	Tipo de estudo
12.Stawowczyk (144)	2018	Tipo de estudo
13. Singh S (145)	2018	Tipo de estudo; dados agrupados de “ <i>inflammatory bowel diseases</i> ”; versão Singh 202 atualizada já incluída
14. Kokkinidis (146)	2017	Revisão sistemática sem meta-análise
15. Strand (147)	2017	Tipo de estudo
16. Wheat (148)	2017	Resultados agrupados
17. Mao (149)	2016	Intervenção fora da PICO
18. Shah (150)	2016	Desfechos fora da PICO
19. Song (151)	2014	Resultados agrupados
20. Rutgeerts (152)	2015	Golimumabe intravenoso
21. Lv (153)	2014	Intervenção fora da PICO
22. Ford (154)	2013	Resultados agrupados
23. Neurath (78)	2012	Revisão sistemática sem meta-análise

24. Bonovas (107)	2018	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
25. Zhou (155)	2021	População fora da PICO (não há análise específica para pacientes sem falha aos biológicos)
26. Paschos (156)	2018	População fora da PICO (não há análise específica para pacientes sem falha aos biológicos)
27. Cholapranee (108)	2017	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018; Sem especificação de resultados para população sem falha aos biológicos
28. Vickers (122)	2016	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
29. Galván-Banqueri(110)	2015	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
30. Thorlund (123)	2015	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
31. Mei (120)	2015	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
32. Danese (109)	2014	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
33. Stidham (121)	2014	Revisões sistemáticas mais recentes publicadas de Jairath 2021, Welty, 2020, Singh 2020, Trigo-Vicente 2018
34. Lohan (157)	2019	Revisões sistemáticas com meta-análise Bayesiana mais recentes publicadas de Welty, 2020, Singh 2020
35. Gibson (158)	2016	Estudo de Extensão de 2 anos de acompanhamento – estudo mais recente com 3 anos já incluído

ANEXO 2

Avaliação RoB 2.0 – Estudo Sandborn 2014 (91,92)

As opções de resposta nos domínios são: sim, parcialmente sim, parcialmente não, não, nenhuma informação. No julgamento do risco de viés as opções da escala são baixo risco/alto risco/algumas preocupações. Os critérios para avaliação de cada domínios são mostrados na Tabela 37.

Tabela 37. Critérios do Risco de Viés Geral.

Critérios	Julgamento do risco de viés
O estudo é julgado de ser baixo risco de viés para todos os domínios para esse resultado	Baixo risco
O estudo é julgado de ter algumas preocupações para ao menos um domínio para esse resultado, mas não é julgado de ser alto risco para nenhum domínio	Algumas preocupações
O estudo é julgado de ser alto risco de viés para pelo menos um domínio para esse resultado OU O estudo é julgado de ter algumas preocupações para múltiplos domínios em uma maneira que substancialmente diminui a confiança no resultado	Alto risco

As tabelas foram adaptadas da sugestão de atualização das Diretrizes para Elaboração de Pareceres Técnico – Científicos com base na ferramenta RoB 2 proposto pela Cochrane. As Tabela 38 a Tabela 42 avaliam o risco de viés do estudo PURSUIT, para análise do estudo consultamos a publicação completa, dados do *Clinical Trials*, protocolo e apêndices do estudo.

Tabela 38. Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização.

Questões	PURSUIT SC	PURSUIT M	Comentários
1.1. A sequência de alocação dos participantes foi aleatória	Sim	Sim	Uma central de randomização realizou a alocação dos participantes por meio do sistema de resposta de voz interativo no fase 2. Após o fase 2 os pacientes foram alocados por meio do esquema de randomização em blocos.
1.2. Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e	Sim	Sim	-

alocados para as intervenções?			
1.3 As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não	Não	Os dados demográficos e clínicos foram bem balanceados entre os braços na fase de indução e manutenção.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

Tabela 39. Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.

Questões	PURSUIT SC	PURSUIT M	Comentários
2.1. Os participantes tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas a eles durante o estudo?	Não	Não	Os participantes não possuíam conhecimento da intervenção fornecida na fase de indução nem na manutenção.
2.2. Os cuidadores ou pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	Não	Não	Os investigadores/médicos não tinham conhecimento da intervenção
2.3. Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como Sim, parcialmente ou nenhuma informação: Os desvios da intervenção pretendida surgiu devido ao contexto de estudo?	-	-	-
2.4. Se a pergunta 2.3 foi respondida como Sim/ Parcialmente Sim: Os desvios provavelmente afetaram o desfecho?	-	-	-
2.5. Se a pergunta 2.4 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim: Os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?	-	-	-
2.6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?	Sim		Apropriado, em ambos os estudos a população randomizada foi a população avaliada em termos de eficácia. No total, 8

		pacientes randomizados da fase de manutenção foram excluídos da análise primária, porém os autores deixaram transparente o motivo.
2.7. Se a pergunta 2.6 foi respondida como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Existiu potencial para um impacto substancial no resultado da falha de analisar os participantes no grupo em que foram randomizados?	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco

Tabela 40. Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.

Questões	PURSUIT SC	PURSUIT M	Comentários
3.1. Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	Sim	Sim	Os desfechos de eficácia foram avaliados para todos os pacientes randomizados no estudo PURSUIT SC e para quase todos os pacientes no estudo PURSUIT M, no qual os autores explicam os dados excluídos de 8 pacientes.
3.2. Se a pergunta 3.1 foi respondida como Não/Parcialmente não/Nenhuma informação: Existe evidência que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?	-	-	-
3.3. Se a pergunta 3.2 foi respondida como Não/Parcialmente não: A perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?	-	-	-
3.4. Se a pergunta 3.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim ou Nenhuma informação: É provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?	-	-	-

Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco
------------------------------------	-------------	-------------

Tabela 41. Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.

Questões	PURSUIT SC	PURSUIT M	Comentários
4.1. O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?	Não	Não	Os desfechos pré-estabelecidos foram reportados utilizando a escore de Mayo, apropriado para o contexto da doença.
4.2. A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Não	Não foram identificadas diferenças
4.3. Se as respostas 4.1. e 4.2 foram respondidas como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não	Não	Os investigadores não estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes.
4.4. Se a resposta 4.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-	-
4.5. Se a pergunta 4.4. foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

Tabela 42. Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.

Questões	PURSUIT SC	PURSUIT M	Comentários
5.1. Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré – especificado, o qual foi finalizado antes dos dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Os desfechos de interesse foram pré -especificados e definidos
5.2. ...múltiplas mensurações elegíveis (ex. escalas, definições, pontos do seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?	Não	Não	As definições de remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa foram pré estabelecidas, assim como o instrumento de mensuração e frequência.
5.3. ...múltiplas análises elegíveis do dado?	Não	Não	O resultado final apresentado dos desfechos de remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa foram mensurados pelo escore de Mayo de acordo com critérios pré planejados. Não parecem existir múltiplas análises.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

A Tabela 43 mostra o resultado geral da análise, considerando a avaliação dos cinco domínios.

Tabela 43. Resultado da avaliação do risco de viés do estudo PURSUIT SC e PURSUIT M.

Risco de viés no processo de randomização	Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho	Risco de viés na mensuração do desfecho	Risco de viés na seleção do resultado reportado	Julgamento geral do risco de viés
PURSUIT SC					
Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
PURSUIT M					
Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Tabela 44. Resultados do risco de viés das meta-análises incluídas por meio da ferramenta AMSTAR-2.

Estudo	Jairath 2021 (97)	Welty 2020 (98)	Singh 2020 (99)	Trigo-Vicente 2018 (100)
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
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?	Não	Sim	Sim	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Não
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Sim	Sim	Sim	Sim, parcial
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Não especificado	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não específico	Sim	Não
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim	Não	Não	Não

8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim, parcial	Sim	Sim	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Não	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim	Sim
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Sim	Sim	Sim	Sim
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Não	Sim	Não
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Não	Não
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim

15. Se eles realizaram síntese qualitativa, 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?	Não	Não	Sim	Não
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim

ANEXO 3

Tabela 45. Resultado da avaliação da qualidade da evidência clínica do estudo PURSUIT.

Nº dos estudos	Certainty assessment						Nº de pacientes		Efeito	Certainty	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Golimumabe	Placebo	Relativo (95% CI)		

Indução da Resposta Clínica (Golimumabe 200/100 mg) (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	129/253 (51.0%)	76/251 (30.3%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------	-----------	---------

Indução da Remissão Clínica (Golimumabe 200/100 mg) (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	45/253 (17.8%)	16/251 (6.4%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	---------------	---------------	-----------	---------

Indução da Cicatrização da Mucosa (Golimumabe 200/100 mg) (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	107/253 (42.3%)	72/251 (28.7%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------	-----------	---------

Manutenção da Resposta Clínica (Golimumabe 50 mg) (seguimento: 54 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)

Nº dos estudos	Certainty assessment						Nº de pacientes		Efeito	Certainty	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Golimumabe	Placebo	Relativo (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	71/151 (47.0%)	48/154 (31.2%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Manutenção da Remissão Clínica nas semanas 30 e 54 (Golimumabe 50 mg) (avaliado com: Escore de Mayo)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	35/151 (23.2%)	24/154 (15.6%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	---------------	-----------	---------

Manutenção da Cicatrização da Mucosa nas semanas 30 e 54 (Golimumabe 50 mg) (avaliado com: Escore de Mayo)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	63/151 (41.7%)	41/154 (26.6%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	---------------	-----------	---------

Eventos adversos graves (seguimento: média 54 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	48/384 (12.5%)	12/156 (7.7%)	não estimável	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	---------------	---------------	-----------	------------

ANEXO 4

O sumário dos resultados das revisões sistemáticas com meta-análise em rede que avaliaram golimumabe *versus* infliximabe ou vedolizumabe estão descritos na Tabela 46 (indução) e Tabela 47 (manutenção). Os resultados foram apresentados para os desfechos de remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa. As células em negrito mostram resultados com diferença estatisticamente significativa.

Tabela 46. Resultados das meta-análises em rede da fase de indução de golimumabe *versus* comparadores.

Autor, ano	Comparador	Indução		
		Remissão	Resposta	Cicatrização mucosa
Jairath 2021 (97)	Vedolizumabe	GLM 200/100 mg vs VDZ OR: 0,94 (IC 95% 0,59 – 1,51) GLM 400/200 mg vs VDZ OR: 1,05 (IC 95% 0,65 – 1,68)	GLM 200/100 mg vs VDZ 300 mg OR: 0,95 (IC 95% 0,61 – 1,48) GLM 400/200 mg vs VDZ 300 mg OR: 1,05 (IC 95% 0,67 – 1,64)	Melhora endoscópica: GLM200/100 mg vs VDZ OR: 0,72 (0,38 – 1,34) GLM 400/200 mg vs VDZ OR: 0,81 (0,43 – 1,47)
Welty, 2020 (98)	Infliximabe, vedolizumabe	NR	NR	NR
Singh 2020 (99)	Infliximabe, vedolizumabe	GLM vs IFX OR:0,69 (IC 95% 0,35–1,36) VDZ vs GLM OR: 0,91 (IC 95% 0,44–1,86)	-	VDZ vs GLM OR: 1,45 (IC 95% 0,80–2,61) GLM vs IFX OR: 0,52 (IC 95% 0,33–0,83) com diferença estatística favorável a IFX
Trigo-Vicente 2018 (100)	Infliximabe, vedolizumabe	GLM vs IFX 3,5 mg OR: 0,81 (IC 95% 0,29-2,24) GLM vs IFX 5 mg OR: 0,71 (IC 95% 0,34-1,48) GLM vs VDZ OR: 0,86 (IC 95% 0,30- 2,33)	GLM vs IFX 3,5 mg OR: 0,64 (IC 95% 0,25 - 1,55) GLM vs IFX 5 mg OR: 0,62 (IC 95% 0,39-0,99) com diferença estatística favorável a IFX GLM vs VDZ OR: 1,0 (IC 95% 0,56 - 1,72)	GLM vs IFX 3,5 mg OR: 0,58 (IC 95% 0,24- 1,34) GLM vs IFX 5 mg OR: 0,60 (IC 95% 0,37- 0,96) com diferença estatística favorável a IFX GLM vs VDZ OR: 0,92 (IC 95% 0,52- 1,61)

Autor, ano	Comparador	Indução		
		Remissão	Resposta	Cicatrização mucosa
Revisões sistemáticas com meta-análise em rede com publicações anteriores– não incluídas na revisão sistemática para evitar duplicidade de informações				
Bonovas 2018 (107)	Infliximabe, vedolizumabe	IFX vs GLM OR: 1,43 (IC 95% 0,76–2,71) GLM vs VDZ OR: 0,66 (IC 95% 0,22–2,02)	IFX vs GLM OR: 1,67 (IC 95% 1,08–2,59) com diferença estatística favorável para IFX GLM vs VDZ OR: 0,67 (IC 95% 0,34–1,35)	IFX vs GLM OR: 1,75 (IC 95% 1,13–2,73) com diferença estatística favorável a IFX GLM vs VDZ OR: 0,60 (IC 95% 0,30–1,21)
Cholaprahee 2017 (108)	Infliximabe e vedolizumabe	NR	NR	GLM vs IFX OR: 0,55 (IC 95% 0,27–1,15) probabilidade de GLM ser superior a IFX: 5% VDZ vs GLM OR: 1,15 (IC 95% 0,51–2,61) probabilidade de VDZ ser superior a GLM: 65%
Vickers 2016 (122)	Vedolizumabe e infliximabe	VDZ vs GLM OR: 1,26 (IC 95% 0,40 – 4,43) IFX vs GLM OR: 1,44 (IC 95% 0,65 – 3,14)	VDZ vs GLM OR: 1,25 (IC 95% 0,62 – 2,56) IFX vs GLM OR: 1,61 (IC 95% 0,94 – 2,74)	VDZ vs GLM OR: 1,54 (IC 95% 0,76 – 3,09) IFX vs GLM OR: 1,79 (IC 95% 0,96 – 3,42)
Galván-Banqueri 2015 (110)	Infliximabe	IFX vs GLM RR: 1,10 (IC 95% 0,56-2,17)	IFX vs GLM RR: 1,15 (IC 95% 0,85-1,55)	IFX vs GLM RR: 1,25 (IC 95% 0,91-1,71)
Thorlund 2015 (123)	Infliximabe	GLM 200/100 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 0,63 (IC 95% 0,23–1,73)	GLM 200/100 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 0,60 (IC 95% 0,25–1,44)	GLM 200/100 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 0,57 (IC 95% 0,27–1,19)
Mei 2015 (120)	Vedolizumabe e infliximabe	GLM vs IFX OR: 0,72 (IC 95%: 0, 32-1,60) VDZ vs GLM OR: 1,15 (IC 95% 0,33-4,09)	GLM vs IFX OR: 0,66 (IC 95% 0,4-1,05) VDZ vs GLM OR: 1,01 (IC 95% 0,52-1,96)	GLM vs IFX OR: 0,60 (IC 95% 0,37-0,95) VDZ vs GLM OR: 1,09 (IC 95% 0,57-2,08)

Autor, ano	Comparador	Indução		
		Remissão	Resposta	Cicatrização mucosa
Danese 2014 (109)	Infliximabe, vedolizumabe	IFX vs GLM OR: 1,84 (IC 95% 0,58–6,92) VDZ vs GLM OR: 1,56 (IC 95% 0,32–9,19)	IFX vs GLM OR: 1,96 (IC 95% 0,99–4,48) VDZ vs GLM OR: 1,53 (IC 95% 0,62–4,32)	IFX vs GLM OR: 1,80 (IC 95% 0,96–3,46) VDZ vs GLM OR: NR
Stidham 2014 (121)	Infliximabe	IFX vs GLM RR: 1,18 (IC 95% 0,13–10,63)	IFX vs GLM RR: 1,48 (IC 95% 0,38–4,69)	NR

NR: não reportado; IC: intervalo de confiança; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; VDZ: vedolizumabe; OR: odds ratio; RR: risco relativo; vs: versus. Células em negrito mostram resultados com diferença estatística; Resultados apresentados no formato de intervenção versus comparador, se RR ou OR > 1 favorece a intervenção.

Tabela 47. Resultados da meta-análises em rede da fase de manutenção de golimumabe vs comparadores.

Autor, ano	Comparador	Manutenção		
		Remissão	Resposta	Cicatrização mucosa
Jairath 2021 (97)	Vedolizumabe	GLM 100 mg vs VDZ OR: 0,65 (IC 95% 0,37 – 1,14) GLM 50 mg vs VDZ OR: 0,57 (IC 95% 0,31 – 1,02)	GLM 100 mg vs VDZ OR: 0,65 (IC 95% 0,37 – 1,15) GLM 50 mg vs VDZ OR: 0,57 (IC 95% 0,31 – 1,02)	NR
Welty, 2020 (98)	Infliximabe, vedolizumabe	SUCRA VDZ:66% ;IFX: 46%; GLM:29%	SUCRA VDZ:73% ; IFX:57%; GLM:34%	SUCRA IFX: 69%; VDZ 63%; GLM: 26%
Singh 2020 (99)	Infliximabe, vedolizumabe	SUCRA GLM 0,69; VDZ 0,63. O autor não apresentou avaliação de GLM vs IFX	NR	Melhora endoscópica: SUCRA VDZ 0,76;GLM 0,58. O autor não apresentou avaliação de GLM vs IFX

Autor, ano	Comparador	Remissão	Manutenção Resposta	Cicatrização mucosa
Trigo-Vicente 2018 (100)	Infliximabe, vedolizumabe	GLM 100 mg vs IFX OR: 0,66 (0,30- 1,47) GLM 100 mg vs VDZ OR: 0,47 (0,21- 1,03)	NR	VDZ vs GLM 100 mg OR: 2,14 (IC 95% 1,01- 4,49) VDZ vs GLM 50 mg OR: 2,19 (IC 95% 1,05- 4,62) VDZ foi estatisticamente superior a GLM em ambas apresentações. GLM 100 mg vs IFX: 1,87 (IC 95% 0,88- 4,04) GLM 50 mg vs IFX: 1,92 (IC 95% 0,91- 4,15)
Revisões sistemáticas com meta-análise em rede com publicações anteriores– não incluídas na revisão sistemática para evitar duplicidade de informações				
Cholapraee 2017 (108)	Infliximabe e vedolizumabe	NR	NR	GLM vs IFX OR: 0,53 (IC 95% 0,17–1,67) probabilidade de GLM ser superior a IFX: 11% VDZ vs GLM OR: 2,19 (IC 95% 0,69–6,96) probabilidade de VDZ ser superior a GLM: 93%
Galván-Banqueri 2015 (110)	Infliximabe	IFX vs GLM 50 mg RR: 1,40 (IC 95% 0,77- 2,56) IFXvs GLM100 mg RR: 1,37 (IC 95% 0,75- 2,50)	NR	NR

Autor, ano	Comparador	Manutenção		
		Remissão	Resposta	Cicatrização mucosa
Thorlund 2015 (123)	Infliximabe	GLM 50 mg vs IFX5 mg/kg OR: 0,86 (IC 95% 0,41–1,80) GLM 100 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 1,09 (IC 95% 0,52–2,25)	GLM 50 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 1,24 (IC 95% 0,62–2,41) GLM 100 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 1,41 (IC 95% 0,70–2,74)	GLM 50 mg vs IFX5 mg/kg OR: 0,96 (IC 95% 0,48–1,89) GLM 100 mg vs IFX 5 mg/kg OR: 1,02 (IC 95% 0,51–2,01)
Danese 2014 (109)	Infliximabe, vedolizumabe	NR	NR	NR
Stidham 2014 (121)	Infliximabe	IFX vs GLM RR: 1,22 (IC 95% 0,18–8,43)	IFX vs GLM RR: 1,47 (IC 95% 0,15–14,43)	NR
Vickers 2016 (122)	Vedolizumabe e infliximabe	VDZ vs GLM OR: 2,03 (IC 95% 0,84 – 5,05) IFX vs GLM OR: 0,69 (IC 95% 0,29 – 1,77)	VDZ vs GLM OR: 2,33 (IC 95% 1,04 – 5,41) estatisticamente significativo e favorável para VDZ IFX vs GLM OR: 0,73 (IC 95% 0,31 – 1,77)	NR
Mei 2015 (120)	Vedolizumabe e infliximabe	GLM vs IFX OR: 0,69 (IC 95% 0,14-3,44) VDZ vs GLM OR:1,24 (IC 95% 0,24-5,99)	GLM vs IFX OR: 0,62 (IC 95% 0,31-1,25) VDZ vs GLM OR: 1,85 (IC 95% 0,94-3,71)	GLM vs IFX OR: 0,51 (IC 95% 0,10-2,49) VDZ vs GLM OR: 2,37 (IC 95% 0,49-11,38)

NR: não reportado; IC: intervalo de confiança; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; VDZ: vedolizumabe; OR: odds ratio; RR: risco relativo. Células em negrito mostram resultados com diferença estatística; Resultados apresentados no formato de intervenção versus comparador, se RR ou OR > 1 favorece a intervenção.