

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril / 2021

**Citrato de tofacitinibe para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais**



# Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### ***Elaboração do relatório***

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CGATS/DGITIS/SCTIE/MS



## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema do modelo utilizado pelo demandante na análise de custo-utilidade do citrato de tofacitinibe no tratamento da RCU moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais. ....	33
<b>Figura 2.</b> Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas na análise crítica, Trigo-Vicente (2018).....	52
<b>Figura 3.</b> Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas na análise crítica, Paschos (2018). ....	54
<b>Figura 4.</b> Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas na análise crítica, Singh (2020). ....	56
<b>Figura 5.</b> Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de citrato de tofacitinibe em pacientes adultos com RCU. ....	58

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	16
<b>Quadro 2.</b> Apresentação de preços disponíveis para o citrato de tofacitinibe (Xeljanz® – Pfizer).....	17
<b>Quadro 3.</b> Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	18
<b>Quadro 4.</b> Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.....	19
<b>Quadro 5.</b> Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	32
<b>Quadro 6.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave. .	41
<b>Quadro 7.</b> Estratégias de busca realizadas nas bases de dados.....	49
<b>Quadro 8.</b> Termos utilizados na estratégia de busca do demandante. ....	57
<b>Quadro 9.</b> Estratégia de busca realizada pelo demandante. ....	57
<b>Quadro 10.</b> Estudos incluídos para análise, pelo demandante.....	58

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resultados da remissão clínica dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain, segundo meta-análise pareada de Singh (2020). ....	24
<b>Tabela 2.</b> Resultados da remissão clínica dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain, segundo meta-análise em rede de Singh (2020). ....	24
<b>Tabela 3.</b> Indução e manutenção da remissão clínica dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain, segundo Trigo-Vicente (2018).....	25
<b>Tabela 4.</b> Resultados da cura da mucosa dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain. ....	25
<b>Tabela 5.</b> Variação do IBDQ nas semanas 8 e 52 de acordo com o uso de anti-TNF, segundo Panés e colaboradores (2018). ....	26
<b>Tabela 6.</b> Proporções e taxas de incidência de eventos adversos, por coorte de indução, manutenção e total, a partir do estudo de Sandborn (2019). ....	28
<b>Tabela 7.</b> Resultados da avaliação da qualidade das evidências (GRADE).....	30
<b>Tabela 8.</b> Perfil de eventos adversos para os medicamentos incluídos no modelo. ....	34
<b>Tabela 9.</b> Risco anual de colectomia considerado no modelo. ....	34
<b>Tabela 10.</b> Razão de custo-efetividade incremental do citrato de tofacitinibe em comparação ao vedolizumabe e infliximabe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. ....	35



<b>Tabela 11.</b> Projeção da população elegível ao tratamento com tofacitinibe e participação de mercado no cenário base. ....	37
<b>Tabela 12.</b> Impacto orçamentário da incorporação do tofacitinibe para tratamento de RCU, no SUS. ....	37
<b>Tabela 13.</b> Resultado da economia gerada pela incorporação do tofacitinibe no SUS, com novo percentual de não resposta à azatioprina. ....	38
<b>Tabela 14.</b> Resultado da economia gerada pela incorporação do tofacitinibe no SUS, com novo percentual de acesso aos biológicos. ....	38
<b>Tabela 15.</b> Resultado da economia gerada pela incorporação do tofacitinibe no SUS, com novo percentual de acesso ao mercado. ....	38



1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	10
4.	INTRODUÇÃO .....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	12
	4.2 Diagnóstico .....	12
	4.3 Avaliação da doença .....	12
	4.4 Tratamento recomendado .....	13
	4.4.1 Tratamento medicamentoso.....	13
	4.4.2 Tratamento não medicamentoso.....	14
	4.4.3 Outros medicamentos.....	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
	6.2 Análise crítica da demanda .....	19
	6.2.1 Evidência clínica .....	20
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	32
	7.1 Análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante .....	32
	7.1.2 Avaliação crítica da análise econômica .....	36
	7.2 Análise de impacto orçamentário .....	36
	7.2.1 Avaliação crítica da análise de impacto orçamentário .....	39
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	41
10.	CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	44
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	45
12.	REFERÊNCIAS .....	46
	Apêndice 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pela Secretaria-executiva da Conitec.....	49
	Apêndice 2. Fluxograma de seleção da evidência realizada pela Secretaria-executiva da Conitec.....	50
	Apêndice 3. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos .....	51
	Anexo 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante .....	57
	Anexo 2. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante.....	58

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em novembro de 2020 pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., empresa do grupo Pfizer, sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do citrato de tofacitinibe (Xeljanz®), para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), para a condição supracitada.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec) avaliou previamente a proposta de incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave, a partir de uma solicitação formal da Wyeth, e emitiu recomendação final pela sua não incorporação no SUS <sup>2</sup>. Essa recomendação foi acatada pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 22, de 4 de agosto de 2020.

À época em que foi emitida a recomendação, os membros do Plenário da Conitec concordaram que:

*“[...] embora o custo do tratamento com tofacitinibe apresente importante redução dos custos de administração e logística de armazenamento, os tratamentos com infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados estatisticamente superiores nos desfechos avaliados ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas. Além disso, não foram apresentadas novas evidências científicas, por meio das contribuições da consulta pública, que modificassem a recomendação preliminar da Conitec, baseada principalmente nas incertezas acerca da eficácia e segurança do medicamento em comparação com outras opções disponíveis no SUS e o tipo de análise econômica apresentada pelo demandante, que se mostrou inadequada uma vez que os medicamentos comparados não possuem eficácia semelhantes que justificaria uma análise econômica de custo-minimização.”*

O medicamento está atualmente incorporado ao SUS e é indicado para o tratamento de outras duas condições:

- Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença <sup>3</sup>;
- Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos <sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Relatório de Recomendação nº 538 (julho/2020). Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_538\\_Tofacitinibe\\_RetocoliteUlcerativa\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_538_Tofacitinibe_RetocoliteUlcerativa_Final_2020.pdf)

<sup>3</sup> Relatório de Recomendação nº 241 (janeiro/2017). Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio\\_Tofacitinibe\\_AR\\_FINAL\\_241\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Tofacitinibe_AR_FINAL_241_2016.pdf)

<sup>4</sup> Relatório de Recomendação nº 537 (julho/2020). Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio\\_Tofacitinibe\\_Artrite\\_Psoriaca\\_537\\_28\\_2020\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Tofacitinibe_Artrite_Psoriaca_537_28_2020_final.pdf)





## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Citrato de Tofacitinibe (Xeljanz®).

**Indicação:** Tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP).

**Demandante:** Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

**Introdução:** A retocolite ulcerativa (RCU), ou colite ulcerativa, é uma doença caracterizada pela ocorrência de episódios de inflamação restrita à mucosa do cólon, podendo envolver o reto e se estender por outras partes proximais do cólon. Os pacientes apresentam diarreia, podendo ser associada com a presença de sangue. Os sintomas incluem dor abdominal, urgência, incontinência e tenesmo, que apresentam de forma gradual e progressiva, podendo estender-se por várias semanas. Febre, fadiga, perda de peso, dispneia, palpitação, anemia e deficiência de ferro podem ocorrer. A RCU pode ser dividida em fase ativa e estágio de remissão. A fase ativa é caracterizada pela presença de sintomas e lesões ativas da mucosa e a remissão é caracterizada pela resolução dos sintomas e desaparecimento de achados na mucosa. A doença ocorre gradualmente, seguida de períodos de remissão espontânea e recaídas subsequentes. A incidência da doença é semelhante entre homens e mulheres, sendo que a idade de início é entre 30 e 40 anos. O tratamento da RCU consiste em aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores e medicamentos biológicos, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide. Pacientes com doença grave com sinais de comprometimento sistêmico devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso inicialmente. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou para o uso de ciclosporina intravenosa. É sabido que há uma população que não responde ao tratamento sem agentes imunobiológicos e que poderia se beneficiar do uso de um deles. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe, incorporados ao SUS em 2019, se apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna.

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

**Evidências científicas:** Foram apresentados pelo demandante seis evidências, sendo um estudo agregado de três ensaios clínicos randomizados, três revisões sistemáticas com comparações indiretas e duas análises *post hoc*. Nova busca realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec não identificou novas evidências, no entanto, o estudo agregado foi excluído por já ter sido incluído em duas das revisões sistemáticas selecionadas. As revisões obtiveram avaliação de qualidade moderada e a certeza da evidência foi avaliada como moderada a alta. Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: remissão clínica, melhora endoscópica (cicatrização da mucosa), cessação do uso de corticoide, qualidade de vida e eventos adversos (segurança). Na meta-análise em rede de Singh e colaboradores (2020) em pacientes *naïves* de anti-TNFs, citrato de tofacitinibe mostrou-se significativamente superior ao placebo, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da remissão clínica (odds ratio [OR]: 2,12 [intervalo de confiança {IC} 95%: 1,12 a 4,02]). Na meta-análise em rede de Trigo-Vicente e colaboradores (2018), que reportou os estudos *OCTAVE Induction 1 e 2* e *OCTAVE Sustain*, o citrato de tofacitinibe não diferiu estatisticamente do infliximabe e vedolizumabe na fase de indução para remissão clínica. Na comparação direta, tanto tofacitinibe quanto infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo. Para o desfecho cura da mucosa, o tofacitinibe também se mostrou superior ao placebo, nas duas meta-análises de Singh e colaboradores (2020), em pacientes *naïves* de anti-TNFs, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da melhora endoscópica (OR: 2,03 [IC 95%: 1,23 a 3,34]). Na semana 52, a cessação do uso de corticoide foi atingida em 35,4% do grupo tofacitinibe 5mg (23/65), em 47,3% do grupo tofacitinibe 10mg (26/55) e em 5,1% dos pacientes no grupo placebo. Para as comparações entre grupo intervenção e placebo, a diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Tofacitinibe mostrou ser significativamente superior em relação ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida avaliados na fase de indução, com exceção para a variação média do componente de saúde mental do SF-36. Quando comparado ao infliximabe e vedolizumabe, não diferiu significativamente em todos os desfechos avaliados. Já na fase de manutenção tofacitinibe não diferiu significativamente do vedolizumabe, exceto para o desfecho remissão IBDQ, em que foi significativamente superior. Infliximabe não foi avaliado nesta fase. Em relação ao perfil de segurança, na comparação indireta, observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe foi significativamente maior apenas na

comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe e vedolizumabe. Para o desfecho efeitos adversos graves também não foram observadas diferenças significativas entre tofacitinibe e os respectivos comparadores.

**Avaliação econômica:** A análise de custo-efetividade indicou que tofacitinibe apresenta melhor efetividade (QALY) e menor custo total quando comparado com vedolizumabe e menor efetividade (QALY) e menor custo total, comparado a infliximabe. De acordo com a análise, o tratamento com citrato de tofacitinibe apresentou um menor custo total em relação ao vedolizumabe e infliximabe, na ordem de R\$ 19,54 mil e R\$ 23,07 mil, respectivamente.

**Análise de impacto orçamentário:** De acordo com o calculado, a incorporação do citrato de tofacitinibe resultaria em uma economia de, aproximadamente, R\$ 4,6 milhões no primeiro ano e de, aproximadamente, R\$ 37,8 milhões no acumulado de 5 anos, no cenário base. Considerando que o medicamento é oral e os comparadores biológicos são injetáveis, cenários com menor taxa de adesão à tratamento convencional prévio, ou ainda, maior participação de mercado do tofacitinibe e maior percentual de acesso proporcionariam economia direta que pode variar entre R\$ 25,8 e R\$ 59,3 milhões em cinco anos, com a incorporação do medicamento.

**Experiência internacional:** Foram identificadas recomendações no NICE, CADTH e SMC, todas as três recomendações favoráveis ao tofacitinibe para RCU ativa moderada a grave, quando a terapia convencional (aminosalicilatos, corticosteroides ou tiopurinas) ou um agente biológico (infliximabe, adalimumabe e golimumabe ou vedolizumabe) não pode ser tolerado ou a doença respondeu inadequadamente ou perdeu a resposta ao tratamento.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram detectadas dez tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave. As tecnologias identificadas, exceto ustekinumabe, não possuem registro nas agências reguladoras avaliadas para o tratamento da retocolite ulcerativa, e também não foram avaliadas nas agências internacionais de ATS para essa indicação clínica. Foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) um pedido de patente para citrato de tofacitinibe. A patente foi concedida em junho de 2016 e expira em junho de 2026.

**Considerações:** Para os desfechos remissão clínica e melhora endoscópica, tofacitinibe mostrou-se superior ao placebo na fase de indução, em pacientes *naïves* de anti-TNFs, mas não diferiu estatisticamente dos comparadores. No tratamento de manutenção demonstrou maior probabilidade, de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe e vedolizumabe, mas não diferiu significativamente de vedolizumabe. Em relação ao perfil de segurança observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe foi significativamente maior apenas na comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe e vedolizumabe. Para o desfecho efeitos adversos graves também não foram observadas diferenças significativas entre tofacitinibe e os respectivos comparadores. A análise de custo-efetividade indicou que o tratamento com citrato de tofacitinibe apresentou um menor custo total em relação ao vedolizumabe e infliximabe, na ordem de R\$ 19,54 mil e R\$ 23,07 mil, respectivamente. Em relação ao impacto orçamentário, a incorporação do tofacitinibe mostrou o potencial de levar a uma economia de, aproximadamente, R\$ 4,6 milhões no primeiro ano e de, aproximadamente, R\$ 37,8 milhões no acumulado de 5 anos, no cenário base.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, a Conitec, em sua 96ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do citrato de tofacitinibe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina. Esta recomendação foi justificada pela apresentação de novas evidências científicas, mais robustas, que responderam aos questionamentos levantados em análise anterior, acerca do uso do citrato de tofacitinibe, que embora na fase de indução da retocolite ulcerativa não diferiu estatisticamente dos comparadores, na fase de manutenção, demonstrou maior probabilidade de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe. Sobre o perfil de segurança do medicamento, também questionado na proposta anterior, não foram observadas diferenças significativas em relação aos comparadores nas novas evidências apresentadas e analisadas. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A retocolite ulcerativa (RCU), ou colite ulcerativa, é uma doença caracterizada pela ocorrência de episódios de inflamação restrita à mucosa do cólon, podendo envolver o reto e se estender por outras partes proximais do cólon (1).

Os pacientes apresentam diarreia, podendo ser associada com a presença de sangue. Os movimentos intestinais são de pequeno volume, porém frequentes. Associado a isso, os sintomas incluem dor abdominal, urgência, incontinência e tenesmo, que apresentam de forma gradual e progressiva, podendo estender-se por várias semanas. Febre, fadiga, perda de peso, dispneia, palpitação, anemia e deficiência de ferro podem ocorrer (2).

A RCU pode ser dividida em fase ativa e estágio de remissão. A fase ativa é caracterizada pela presença de sintomas e lesões ativas da mucosa e a remissão é caracterizada pela resolução dos sintomas e desaparecimento de achados na mucosa (3). A doença ocorre gradualmente, seguida de períodos de remissão espontânea e recaídas subsequentes (4).

A incidência da doença é semelhante entre homens e mulheres, sendo que a idade de início é entre 30 a 40 anos (5). A América do Norte e no norte da Europa apresentam as maiores taxas de incidência e prevalência de RCU, variando de 9 a 20 casos/100.000 pessoas-ano, e taxas de prevalência de 156 a 291 casos/100.000 pessoas. Já na América Latina, a prevalência parece ser variável também (6,7). Um estudo realizado em São Paulo encontrou uma incidência média anual de 7,16 casos/100.000 habitantes e uma prevalência de 28,3/100.000 (8).

### 4.2 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na presença de diarreia crônica (por mais de quatro semanas), evidência de inflamação ativa observada na endoscopia e alterações crônicas na biópsia. Tais achados não são suficientes, uma vez que são comuns a outras doenças. Sendo assim, é necessário a exclusão de outras causas de colite pela história do paciente, estudos laboratoriais e biópsia do cólon (1).

O diagnóstico diferencial inclui doença de Crohn, colite infecciosa, colite por radiação, colite por desvio, síndrome da úlcera retal, colite diverticular, colite associada a medicamentos e outros transtornos (1).

### 4.3 Avaliação da doença



A gravidade da doença é um ponto importante pois auxilia no tratamento clínico e pode ajudar a prever resultados a longo prazo. Para classificar a gravidade, pode-se usar uma ferramenta objetiva que mede o índice de atividade clínica da doença (1).

O índice de atividade de Montreal é um dos índices que estratificam a doença em leve, moderada e grave baseado na frequência e gravidade da diarreia, presença de sintomas sistêmicos e anormalidades em exames laboratoriais (6).

Essa classificação é avaliada em quatro categorias (6):

- Remissão clínica: assintomática;
- RCU leve: evacuação de  $\leq 4$  vezes/dia com ou sem sangue, ausência de qualquer doença sistêmica e níveis normais de marcadores inflamatórios;
- RCU moderada: evacuações de  $> 4$  vezes/dia, com sinais de toxicidade sistêmica;
- RCU grave: evacuação de  $\geq 6$  vezes/dia com fezes sanguinolentas, frequência de pulso de pelo menos 90bpm, temperatura corporal de pelo menos  $37,5^{\circ}\text{C}$ , nível de hemoglobina de  $<10,5$  g/L e VHS de pelo menos 30 mm/hora.

## 4.4 Tratamento recomendado

O tratamento disponível no Sistema Único de Saúde é preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Retocolite Ulcerativa, que orienta sobre a terapia de indução, manutenção e monitoramento em relação à sua efetividade (9).

### 4.4.1 Tratamento medicamentoso

O tratamento da RCU consiste de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores e medicamentos biológicos, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide (9).

O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticoides. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem, alternativamente, usar prednisona. Pacientes com doença ativa classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilato e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de azatioprina (9).

Pacientes com doença grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre, taquicardia, anemia) devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso

inicialmente. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou para o uso de ciclosporina intravenosa (9).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) recomendou (Portaria nº 49, de 22 de outubro de 2019) a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe, limitado ao custo do tratamento com infliximabe, para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave (10).

#### Manutenção da remissão clínica:

A terapia de manutenção preconizada é por via oral, com o medicamento utilizado na indução, sulfassalazina ou mesalazina (9). Pacientes com mais de duas agudizações no ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem apresentar recidiva, pode-se utilizar azatioprina 2,0 a 2,5 mg/kg/dia (9).

Pacientes que receberam indução com ciclosporina intravenosa devem fazer uso de período de transição de 12 semanas de ciclosporina via oral e manutenção em longo prazo com azatioprina. Nos casos em que a remissão clínica foi alcançada com a azatioprina (com ou sem uso de corticoide na fase de indução), seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado. Contudo, não há definição do que seria uso prolongado nem qual é a duração ótima do tratamento de manutenção com azatioprina (9).

É sabido que há uma população que não responde ao tratamento sem agentes imunobiológicos e que poderia se beneficiar do uso de um deles. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe se apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna. Pacientes que recebem indução com infliximabe ou vedolizumabe devem manter-se sob as doses de 5 mg/kg a cada 8 semanas e 300 mg a cada 8 semanas, respectivamente. Esses medicamentos devem ser suspensos em 3 meses, se não houver resposta clínica, caracterizando a falha primária. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com o objetivo de decidir sobre necessidade de manutenção (9).

#### 4.4.2 Tratamento não medicamentoso

A colectomia de urgência deve ser considerada uma opção para pacientes com a doença grave e sinais de comprometimento sistêmico não controlados em ambiente hospitalar (9).

#### 4.4.3 Outros medicamentos

Recentemente o tofacitinibe, objeto de análise deste parecer, foi avaliado pela Conitec para incorporação, recebendo recomendação final não favorável, de acordo com a Portaria nº 22, publicada no Diário Oficial da União nº 149, seção 1, página 91, de 05 de agosto de 2020:

*“Torna pública a decisão de não incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintético, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.”*

Os membros do plenário da Conitec, durante apreciação das contribuições da Consulta Pública, destacaram que:

*[...] “embora o custo do tratamento com tofacitinibe apresente importante redução dos custos de administração e logística de armazenamento, os tratamentos com infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados estatisticamente superiores nos desfechos avaliados ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas. Além disso, não foram apresentadas novas evidências científicas, por meio das contribuições da CP, que modificassem a recomendação preliminar da Conitec, baseada principalmente nas incertezas acerca da eficácia e segurança do medicamento em comparação com outras opções disponíveis no SUS e o tipo de análise econômica apresentada pelo demandante, que se mostrou inadequada uma vez que os medicamentos comparados não possuem eficácia semelhantes que justificaria uma análise econômica de custo-minimização.”*



## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK quinases com alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano. Inibe JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2, este último em menor grau. É administrado via oral, em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) não biológicos. As informações abaixo relatadas estão de acordo com a bula do medicamento registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (11).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	citrato de tofacitinibe
<b>Nome comercial</b>	Xeljanz®
<b>Apresentação</b>	5 MG COM VER CT FR PLAS PEAP OPC X 60
<b>Detentor do registro</b>	Laboratórios Pfizer LTDA.
<b>Fabricante</b>	Laboratórios Pfizer LTDA.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Indução e manutenção do tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderadamente ou gravemente ativa com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada para pacientes adultos é de 10mg, via oral, duas vezes ao dia para a indução, por pelo menos 8 semanas, seguida de 5mg duas vezes ao dia, para a manutenção. Descontinuar a terapia de indução em pacientes que não apresentaram evidência de benefício terapêutico na semana 16. Para os pacientes refratários, como os pacientes que falharam na terapia com antagonistas anteriores ao TNF, deve-se considerar a continuação da dose de 10mg duas vezes ao dia. Os pacientes que falharam em manter o benefício com a dose de 5mg, pode se beneficiar com a dose de 10mg.
<b>Contraindicações</b>	Pacientes com hipersensibilidade ao tofacitinibe ou qualquer componente da fórmula do produto.
<b>Precauções</b>	Infecções graves; tuberculose; reativação viral; tromboembolismo venoso; malignidade e distúrbio linfoproliferativo (excluindo câncer de pele não melanoma); câncer de pele não melanoma; embolia pulmonar; perfurações gastrointestinais; hipersensibilidade; alterações em parâmetros laboratoriais; pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática; combinação com outras terapias (não foi estudado e seu uso deve ser evitado em combinação com agentes biológicos, como antagonistas de TNF e vedolizumabe e/ou potentes imunossuppressores, como azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimo e ciclosporina); uso pediátrico; fertilidade, gravidez e lactação (não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso); capacidade de dirigir veículos e operar máquinas (também não há estudos sobre os efeitos do medicamento para as situações).
<b>Eventos adversos</b>	<i>Comuns:</i> anemia, dor abdominal, diarreia, dispepsia, gastrite, náusea, vômitos, fadiga, edema periférico, piroxia, bronquite, herpes zoster, gripe, nasofaringite, faringite, pneumonia, sinusite, infecção do trato urinário, aumento de creatina fosfoquinase no sangue, aumento de gama glutamiltransferase, aumento de peso, dislipidemia, artralgia, cefaleia, insônia, tosse, <i>rash</i> cutâneo, hipertensão; <i>incomuns:</i> leucopenia, linfopenia, neutropenia, esteatose hepática, hipersensibilidade ao medicamento, celulite, diverticulite,





gastroenterite viral, herpes simples, pielonefrite, tuberculose, infecção viral, distensão de ligamento, distensão muscular, aumento de colesterol no sangue, aumento de creatinina no sangue, aumento de enzimas hepáticas, teste de função hepática anormal, aumento do LDL-colesterol, aumento de transaminases, desidratação, hiperlipidemia, inchaço articular, dor musculoesquelética, tendinite, cânceres de pele não melanoma, parestesia, dispneia, congestão sinusal, eritema, prurido; *raros*: artrite bacteriana, tuberculose disseminada, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia bacteriana, seps.

## 5.1 Preço proposto para incorporação

O **Quadro 2** demonstra o preço proposto para incorporação pelo demandante, bem como o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e o preço praticado em compras públicas.

**Quadro 2.** Apresentação de preços disponíveis para o citrato de tofacitinibe (Xeljanz® – Pfizer).

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% **	Preço praticado em compras públicas***
5 MG COM VER CT FR PLAS PEAP OPC X 60	R\$ 816,60	R\$ 4.547,38	R\$ 816,60

\*Preço praticado pelo Ministério da Saúde no contrato de compra nº 183, de junho de 2020, ou seja, valor unitário de R\$ 13,61 por cápsula, onerado de PIS/COFINS (12%) e ICMS (18%).

\*\*Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 12/01/2021. Acessado em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

\*\*\*Preço mínimo praticado em compras realizadas em 2020, conforme a Base SIASG, via Banco de preços em saúde (BPS), acessada em 12/01/2021 em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar novas evidências científicas apresentadas pelo fabricante Wyeth Indústria Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do citrato de tofacitinibe, para o tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina.

Diferente da submissão anterior, o demandante delimitou comparadores específicos (infliximabe e vedolizumabe), ambos incluídos recentemente na nova versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para RCU, publicada em 2020 (9).

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

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3**.

**Quadro 3.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

<b>População</b>	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA e 6-MP.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Citrato de tofacitinibe
<b>Comparação</b>	Infliximabe, vedolizumabe ou placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia: resposta clínica e remissão clínica, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com meta-análises e estudos observacionais.

Fonte: dossiê do demandante. AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; RCU: retocolite ulcerativa.

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou uma busca por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) até dia 05/11/2020. Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

Os critérios de elegibilidade foram:

- 1) critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com meta-análises desses ECR, e estudos observacionais; incluindo pacientes com RCU moderada a grave em uso de citrato de tofacitinibe, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com corticosteroides, AZA, 6-MP; ou estudos em comparação direta ou indireta com infliximabe, vedolizumabe ou placebo;
- 2) critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos em subpopulações específicas (exemplo: pacientes asiáticos).

O demandante também realizou a avaliação da qualidade dos estudos utilizando questionários recomendados pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência. Para avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas utilizou-se o AMSTAR-2 (12), enquanto para ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) (13). A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, o demandante selecionou seis referências (Anexo 2).

## 6.2 Análise crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da Conitec realizou a avaliação crítica e considerou adequado o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, critérios de elegibilidade e bases de dados pesquisadas.

Com base na pergunta PICO estruturada supramencionada, o demandante selecionou seis referências. Dentre essas, foram consideradas para análise crítica somente as que atenderam ao acrônimo PICO e critérios de elegibilidade. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no **Quadro 4** abaixo.

**Quadro 4.** Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Sandborn, 2017		Incluído nas revisões sistemáticas de Singh et al, 2020 e Trigo-Vicente et al, 2018
Panés, 2017	X	
Paschos, 2018	X	
Trigo-Vicente, 2018	X	
Sandborn, 2019	X	
Singh, 2020	X	

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema.

A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO do demandante (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**3). A busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) e *The Cochrane Library*, no dia 08/02/2021. Os termos utilizados na estratégia de busca e o fluxograma de seleção dos estudos estão detalhados no Apêndice 2. Não foram utilizados limites de idioma, limite temporal, comparadores ou desenho de estudo na estratégia, para que esta fosse mais sensível e menos específica.

Com base nos critérios de inclusão e na estratégia de busca realizada pela SE da Conitec, não foram identificadas na literatura novas referências, além das apresentadas pelo demandante.

### 6.2.1 Evidência clínica

Foram incluídos cinco estudos, dos quais três são revisões sistemáticas com comparação indireta (14–16) e dois estudos com análise *post hoc* (17,18).

#### 6.2.1.1 Caracterização e limitações dos estudos incluídos

##### Revisões sistemáticas e meta-análises:

**Singh e colaboradores (2020)** (14) conduziram uma revisão sistemática de 17 ECRS (15 na primeira-linha de terapia de indução, 7 na segunda-linha de terapia de indução, 13 na terapia de manutenção), com duas meta-análises (pareada e em rede), com objetivo de avaliar a eficácia e segurança em primeira linha (pacientes não responsivos ao tratamento convencional ou *naïves* à anti-TNF) e em segunda linha (pacientes previamente expostos à anti-TNF) de tratamentos para RCU moderada a grave, para terapia de indução. Para a fase de indução, os desfechos avaliados foram: indução da remissão clínica (score Mayo  $\leq 2$ , sem subescore individual  $>1$ ) e melhora endoscópica (subescore de endoscopia do score Mayo de 0 ou 1), na semana 8 de acompanhamento. Na fase de manutenção, os desfechos foram manutenção da remissão clínica, melhora endoscópica e segurança (risco de efeitos adversos [EAs] e risco de infecções graves), acompanhados nas semanas 30, 54 e 60. Os desfechos de manutenção foram avaliados para a população total, independente da exposição prévia a biológicos.

As limitações da revisão foram:

- Devido às diferenças no desenho dos estudos de terapia de manutenção, foram conduzidas duas meta-análises em rede separadas, limitando as avaliações comparativas;
- Houve diferenças no tempo de avaliação dos resultados em estudos de indução (semanas 6 a 14), e a variabilidade dependente do tempo na eficácia não pôde ser analisada em detalhes;



- As diferenças no desenho dos estudos da terapia de manutenção (tratamento direto *versus* re-randomização dos respondedores), bem como a falta de informações sobre a segurança estratificada pelo estado de exposição anterior ao antagonista de TNF $\alpha$ , podem potencialmente influenciar os resultados de segurança.

**Trigo-Vicente e colaboradores (2018)** (16) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise Bayesiana, de 14 artigos que avaliaram 18 ECRs, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de medicamentos biológicos e novos medicamentos orais em pacientes com RCU moderada a grave *naïves* de tratamento com biológicos. Os desfechos avaliados para indução (entre as semanas 6 a 8) foram remissão clínica (escore Mayo  $\leq 2$ , sem subescore individual  $>1$ ), resposta clínica (redução do escore Mayo  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  a partir do baseline, com uma redução do subescore de sangramento retal  $\geq 1$  ponto ou um subescore com  $\leq 1$ ) e cicatrização da mucosa (subescore de endoscopia do escore Mayo de 0 ou 1). Já na manutenção (entre as semanas 48 e 54), os desfechos foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica sustentada (manutenção da resposta clínica e da remissão clínica tanto na terapia de indução quanto na de manutenção). Os desfechos de segurança avaliados foram os EAs graves e taxa de infecções.

As limitações da revisão foram:

- O momento em que os resultados clínicos foram medidos; para a terapia de indução, o tempo de medição foi de 6 semanas; para terapia de manutenção, o tempo foi de 48, 52 ou 54 semanas;
- Dificuldade de comparar a população *naïve* da segunda linha de tratamento, devido à acessibilidade dos dados;
- Não foram consideradas as breves interrupções temporais do tratamento ou a intensificação das doses, nos estudos analisados;
- Pequeno tamanho amostral, pois, considerando as diferenças entre os medicamentos avaliados, as comparações dos mesmos pelos estudos *head-to-head* implicariam em tamanho amostral maior.

**Paschos e colaboradores (2018)** (15) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, de 38 artigos que avaliaram 16 ECRs, cujo objetivo foi comparar o impacto dos tratamentos para RCU moderada a grave na qualidade de vida dos pacientes. Foram selecionados estudos que incluíram adultos com RCU moderada a grave, e que avaliaram as intervenções infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, citrato de tofacitinibe ou placebo, tanto na indução quanto na manutenção. O desfecho primário foi a variação da diferença média dos escores de qualidade de vida, avaliado entre 6 e 8 semanas de acompanhamento. Já os desfechos secundários foram proporção de pacientes que alcançaram melhora clinicamente importante em escores de qualidade de vida e proporção de pacientes com escore IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) total  $\geq 170$  pontos (remissão IBDQ), avaliados na semana 52 em todos os estudos. O IBDQ é um questionário amplamente utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em

pacientes com doenças inflamatórias intestinais (RCU e doença de *Crohn*). Esse questionário é composto por 32 questões divididas em quatro dimensões: 1) sintomas intestinais, 2) sintomas sistêmicos, 3) função emocional e 4) função social. As respostas de cada questão variam de 1 (pior situação) a 7 (melhor situação). Sendo assim, o resultado varia de 32 a 224, em que pontuações mais altas significam melhor qualidade de vida. Um aumento de 16 pontos ou mais no escore IBDQ em relação a linha de base corresponde a uma resposta IBDQ clinicamente significativa e um escore absoluto de 170 pontos ou mais corresponde a uma remissão IBDQ.

Apesar de incluir pacientes com e sem exposição prévia a anti-TNFs, o estudo apresenta o percentual de pacientes *naïves* de tratamento desta classe de medicamento. Nos estudos com os medicamentos de interesse, tais proporções foram: citrato de tofacitinibe (45,5% a 70,0%); infliximabe (100%) e vedolizumabe (57,8% a 59%).

As limitações da revisão foram:

- Os estudos que reportaram evidências do uso dos medicamentos na fase de manutenção apresentaram alto risco de viés, devido às altas taxas de descontinuação;
- Os estudos primários foram financiados por empresas farmacêuticas e, portanto, incorrem do risco de viés de patrocínio;
- Os estudos primários não relataram dados de qualidade de vida de forma consistente com base na exposição anterior ao anti-TNF, assim, não foi possível sintetizar evidências separadamente para pacientes experientes e virgens de anti-TNF.

#### Análises dos estudos OCTAVE:

**Panés e colaboradores (2018)** (17) avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (IBDQ) nos três estudos fase III do tofacitinibe para retocolite ulcerativa (OCTAVE *Induction 1, 2* e *Sustain*), em 8 semanas nos estudos *Induction* e 52 semanas no estudo *Sustain*. Esse estudo utilizou os questionários IBDQ e Short Form-36 *version 2* (SF-36v2).

A ferramenta SF-36v2 foi desenvolvida para medir conceitos genéricos de saúde que são relevantes entre os grupos de idade, doença e tratamento. Esse questionário acessa oito domínios de saúde (funcionamento físico, função física, dor corporal, saúde geral, vitalidade, função social, função emocional e saúde mental) e as pontuações variam de 0 a 100. Os escores de todos os domínios são sumarizados como componentes físicos (PCS) e mentais (MCS).

As limitações do estudo foram:

- O OCTAVE *Sustain* avaliou o efeito do tratamento em pacientes que já haviam demonstrado resposta clínica na fase de indução. Embora isso reflita a prática da vida real, em que os pacientes só continuam a terapia no caso de resposta inicial, outros dados do estudo de extensão são necessários para avaliar as melhorias na IBDQ em pacientes que não responderam ao tratamento de indução;



- No OCTAVE *Sustain* uma proporção maior de pacientes no grupo placebo interrompeu o estudo em comparação com os pacientes que receberam tofacitinibe 5 mg e 10 mg.

O estudo de **Sandborn e colaboradores (2019)** (18) analisaram a segurança do tofacitinibe em pacientes com retocolite, conduzindo uma análise integrativa dos estudos fase III OCTAVE *Induction* 1, 2 e *Sustain*, de um estudo de fase II (NCT00787202), além do OCTAVE *Open*. Este último é um ensaio clínico aberto que incluiu pacientes que completaram o OCTAVE *Induction* 1 ou 2 sem resposta clínica e pacientes que completaram ou demonstraram falha ao tratamento do OCTAVE *Sustain*. Pacientes receberam tofacitinibe 5mg (pacientes em remissão no início do estudo) ou 10 mg duas vezes ao dia, por pelo menos 8 semanas.

As limitações deste estudo incluem:

- Curto prazo de seguimento de pacientes utilizando tofacitinibe para RCU;
- A análise do tofacitinibe na coorte geral incluiu pacientes que receberam dosagens diferentes do medicamento entre os estudos, o que não gera clareza da relação da dose e dos eventos;
- Número relativamente baixo de eventos observados, a análise de fatores de risco não foi realizada para todos os eventos adversos de interesse especial.

### 6.2.1.2 Avaliação da qualidade dos estudos

Para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas fez-se a avaliação da qualidade utilizando o formulário AMSTAR2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*). As revisões de Trigo-Vicente e colaboradores (16), Paschos e colaboradores (15) e Singh e colaboradores (14) obtiveram avaliação de qualidade moderada. O resultado da avaliação encontra-se no Apêndice 3.

Em relação aos estudos de análise *post-hoc* de Panés e colaboradores (17) e Sandborn e colaboradores (18), não há ferramenta específica de avaliação da qualidade. Porém, tais estudos agruparam os resultados de outros estudos já avaliados quanto à qualidade (OCTAVE *Induction* 1, 2 e *Sustain* – Sandborn, 2018). Além disso, o estudo de Sandborn e colaboradores (18) também apresenta resultados agrupados com o ensaio OCTAVE *Open*, que não apresenta resultados postados no *ClinicalTrials.com* nem em uma publicação isolada. Sendo assim, não é possível acessar a avaliação de qualidade do estudo, apenas considerar que por se tratar de um estudo aberto, sem cegamento, a qualidade seria necessariamente rebaixada.

### 6.2.1.3 Desfechos

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: remissão clínica, melhora endoscópica (cicatrização da mucosa), cessação do uso de corticoide, qualidade de vida e eventos adversos (segurança).

A fim de padronizar os resultados a seguir, de acordo com as análises *post hoc* os estudos OCTAVE 1 e 2 podem ser chamados de coorte de indução e os estudos OCTAVE *Sustain* e OCTAVE *Open* de coorte de manutenção.

#### 6.2.1.3.1 Remissão clínica

Na meta-análise pareada de Singh e colaboradores (14) em pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNFs, citrato de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para todos os desfechos de eficácia, na fase de indução. Essa análise apresentou heterogeneidade de mínima a moderada, com  $I^2 < 35\%$  para o desfecho indução da remissão clínica (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). De forma similar à fase de indução, na manutenção, os medicamentos supracitados também se mostraram significativamente superiores para remissão clínica, comparados ao placebo na meta-análise pareada para a população total do estudo.

**Tabela 1.** Resultados da remissão clínica dos estudos OCTAVE *Induction 1, 2 e Sustain*, segundo meta-análise pareada de Singh (2020).

	Indução da remissão clínica OR (IC 95%)	Manutenção da remissão clínica OR (IC 95%)
<b>Tofacitinibe versus placebo</b>	<b>2,12 (1,13 a 3,98)</b>	<b>4,18 (2,46 a 7,12)</b>
<b>Infliximabe versus placebo</b>	<b>4,07 (2,68 a 6,16)</b>	<b>2,89 (1,96 a 4,25)</b>
<b>Vedolizumabe versus placebo</b>	<b>3,10 (1,53 a 6,26)</b>	<b>3,80 (2,31 a 6,23)</b>

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

Na meta-análise em rede de Singh e colaboradores (14) em pacientes *naïves* de anti-TNFs, citrato de tofacitinibe mostrou-se significativamente superior ao placebo, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da remissão clínica (*odds ratio* [OR]: 2,12 [intervalo de confiança {IC} 95%: 1,12 a 4,02]). Na manutenção da remissão clínica citrato de tofacitinibe não diferiu significativamente do vedolizumabe e do placebo. Destaca-se que esta análise não considerou o infliximabe, uma vez que, devido a diferenças nos desenhos dos estudos (estudos que apresentaram uma nova randomização de pacientes respondedores à indução *versus* estudos que não realizaram este procedimento), o mesmo foi analisado em um grupo separado (Tabela 2).

**Tabela 2.** Resultados da remissão clínica dos estudos OCTAVE *Induction 1, 2 e Sustain*, segundo meta-análise em rede de Singh (2020).

Tofacitinibe 10 mg versus	Indução da remissão clínica OR (IC 95%)	Manutenção da remissão clínica OR (IC 95%)
<b>Placebo</b>	<b>2,12 (1,12 a 4,02)</b>	5,42 (0,50 a 58,85)
<b>Infliximabe</b>	0,52 (0,24 a 1,12)	-
<b>Vedolizumabe</b>	0,84 (0,39 a 1,82)	1,26 (0,04 a 37,14)
Tofacitinibe 5 mg versus		
<b>Placebo</b>	-	4,18 (0,39 -45,46)
<b>Vedolizumabe</b>	-	0,97 (0,03 a 28,68)

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

Na meta-análise em rede de Trigo-Vicente e colaboradores (16), que reportou os estudos OCTAVE *Induction 1 e 2* e OCTAVE *Sustain*, o citrato de tofacitinibe não diferiu estatisticamente do infliximabe e vedolizumabe na fase de indução para remissão clínica. Na comparação direta, tanto tofacitinibe quanto infliximabe e vedolizumabe apresentaram



resultados significativamente superiores ao placebo. Já na comparação indireta com o placebo, de forma concordante com a comparação direta, tofacitinibe também mostrou superioridade estatística (Tabela 3).

**Tabela 3.** Indução e manutenção da remissão clínica dos estudos OCTAVE *Induction 1, 2 e Sustain*, segundo Trigo-Vicente (2018).

Meta-análise pareada		Indução da remissão clínica OR (IC 95%)	Manutenção da remissão clínica OR (IC 95%)
	<b>Tofacitinibe 10mg 2x/dia versus placebo</b>	<b>2,2 (1,2 a 4,5)</b>	<b>5,5 (3,3 a 9,6)</b>
<b>Infliximabe 5mg versus placebo</b>	<b>4,6 (3,1 a 7,0)</b>	<b>2,7 (1,5 a 5,1)</b>	
<b>Vedolizumabe 300 mg versus placebo</b>	<b>3,7 (1,8 a 8,9)</b>	<b>3,8 (2,1 a 7,2)</b>	
Meta-análise em rede	Tofacitinibe 10 mg 2x/dia versus		
	<b>Placebo</b>	<b>2,23 (1,23 a 4,43)</b>	<b>5,51 (3,31 a 9,56)</b>
	<b>Infliximabe</b>	0,49 (0,23 a 1,08)	2,03 (0,90 a 4,59)
	<b>Vedolizumabe</b>	0,60 (0,21 a 1,63)	1,44 (0,64 a 3,23)

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

#### 6.2.1.3.2 Melhora endoscópica

Para o desfecho cura da mucosa (Tabela 4), o tofacitinibe também se mostrou superior ao placebo, nas duas meta-análises de Singh e colaboradores (14), em pacientes *naïves* de anti-TNFs, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da melhora endoscópica (OR: 2,03 [IC 95%: 1,23 a 3,34]).

**Tabela 4.** Resultados da cura da mucosa dos estudos OCTAVE *Induction 1, 2 e Sustain*.

Meta-análise pareada		Indução da melhora endoscópica OR (IC 95%)	Manutenção da melhora endoscópica OR (IC 95%)	
	<b>Tofacitinibe versus placebo</b>	<b>2,03 (1,23 a 3,34)</b>	<b>3,95 (2,39 a 6,53)</b>	
<b>Infliximabe versus placebo</b>	<b>3,32 (2,39 a 4,60)</b>	<b>2,64 (1,89 a 3,69)</b>		
<b>Vedolizumabe versus placebo</b>	<b>2,52 (1,54 a 4,11)</b>	<b>4,61 (2,86 a 7,42)</b>		
Meta-análise em rede	<b>Tofacitinibe versus</b>		<b>Tofacitinibe 10mg versus</b>	<b>Tofacitinibe 5mg versus</b>
	<b>Placebo</b>	<b>2,03 (1,23 a 3,34)</b>	<b>5,56 (1,10 a 28,16)</b>	3,95 (0,78 a 20,00)
	<b>Infliximabe</b>	0,61 (0,34 a 1,11)	-	-
	<b>Vedolizumabe</b>	0,80 (0,4 a 1,62)	1,08 (0,11 a 10,88)	0,77 (0,08 a 7,72)

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

#### 6.2.1.3.3 Cessação do uso de corticoide

No estudo OCTAVE *Sustain*, na semana 52, a cessação do uso de corticoide foi atingida em 35,4% do grupo tofacitinibe 5mg (23/65), em 47,3% do grupo tofacitinibe 10mg (26/55) e em 5,1% dos pacientes no grupo placebo. Para as comparações entre grupo intervenção e placebo, a diferenç a foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

O estudo de Panés e colaboradores (17) relata os dados dos estudos OCTAVE *Induction 1*, OCTAVE *Induction 2*, OCTAVE *Sustain* no que diz respeito ao desfecho qualidade de vida (Tabela 5).

Na coorte de indução, as alterações médias do IBDQ em relação a linha basal foram maiores com tofacitinibe 10mg (40.7 e 44.6) na semana 8 em comparações com o placebo (21.0 e 25.0;  $p < 0,0001$ ). As alterações médias do SF-36v2 do Resumos de Componentes Físicos e Mentais (PCS/MSC) em relação a linha de base também foi maior no tofacitinibe 10mg (PCS: 6,8 e 6,8; MCS: 6,8 e 7,6) em comparação com o placebo (PCS: 2,5 e 4,6; MCS: 3,5 e 4,4;  $p < 0,01$ ).

Para a coorte de manutenção, ao final da semana 52, as alterações do IBDQ foram mantidas com o tofacitinibe 5mg (+3,7) e 10mg (4,8) e maiores em comparação com o placebo (-26,5;  $p < 0,0001$ ). Em relação ao SF-36v2 PCS/MCS, as alterações também foram mantidas para tofacitinibe 5mg (PCS: 0,0; MCS: -1,0) e 10mg (PCS: 0,3; MCS: 0,1) em comparação com o placebo (PCS: -5,2; MCS: -6,7;  $p < 0,0001$ ).

**Tabela 5.** Variação do IBDQ nas semanas 8 e 52 de acordo com o uso de anti-TNF, segundo Panés (2018).

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

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

Panés e colaboradores (17) concluíram que o tratamento de indução com citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia aumenta significativamente o IBDQ em relação ao placebo em pacientes com RCU moderada a grave. De forma similar, o tratamento de manutenção com citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg ex/dia também apresentou melhores resultados de IBDQ que o placebo, nesta população.

Paschos e colaboradores (15) desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise, cujo objetivo foi comparar o impacto de diferentes tratamentos (outros além de tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe) para RCU moderada a grave na qualidade de vida dos pacientes com e sem exposição prévia a anti-TNFs. As evidências analisadas sugerem que na fase de indução todas as intervenções melhoram a qualidade de vida embora apenas infliximabe (diferença média [DM] 18,58; IC 95% 13,19-23,97) e vedolizumabe (DM 18,00; IC 95% 11,08-24,92) tenham alcançado melhora clinicamente significativa. Na fase de manutenção tofacitinibe ([10mg] DM 20,80; IC 95% 13,55-28,05/ [5mg] DM 18,90; IC 95% 11,64-26,16) e vedolizumabe (DM 21,10; IC 95% 11,94-30,26) demonstram ter benefícios na qualidade de vida dos pacientes comparados ao placebo, com uma certeza de evidência muito baixa. Infliximabe não foi analisado para a fase de manutenção.



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

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

Para a fase de manutenção, apenas os resultados de vedolizumabe e citrato de tofacitinibe foram avaliados. Na meta-análise pareada, tanto citrato de tofacitinibe nas doses de 5 mg e 10 mg (ambas 2x/dia), quanto vedolizumabe, apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida. Na meta-análise em rede, tofacitinibe (5 mg ou 10 mg, ambos 2x/dia) mostrou ser significativamente superior em relação ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida avaliados. No entanto, tofacitinibe não diferiu significativamente do vedolizumabe, exceto para o desfecho remissão IBDQ, em que foi significativamente superior. Nessa comparação, as chances de alcançar remissão IBDQ foram 1,56 e 2,42 vezes maiores para citrato de tofacitinibe 5 mg e 10 mg, respectivamente, do que vedolizumabe.

#### 6.2.1.3.5 Eventos adversos

O estudo de Sandborn e colaboradores (18) conduziu uma análise integrada para caracterizar o perfil de segurança do citrato de tofacitinibe. Na coorte de indução, a proporção de pacientes que tiveram eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação a eventos adversos foram similares entre os grupos intervenção e placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram piora da colite ulcerativa, nasofaringite, artralgia e dor de cabeça, sendo que estavam presentes em mais da metade de todos os braços (Tabela 4).

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

Na coorte de manutenção, as proporções de pacientes com EAs (placebo: 75,3%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 72,2%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 79,6%) e de pacientes com EA graves (placebo: 6,6%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 5,1%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 5,6%) foram similares entre os grupos, exceto por uma taxa de incidência numericamente maior de herpes-zoster entre pacientes que receberam citrato de tofacitinibe 5mg 2x/dia (2,1; IC 95%: 0,4 a 0,6) e estatisticamente maior entre pacientes que receberam citrato de tofacitinibe na dose de

10mg 2x/dia (6,6; IC 95%: 3,20 a 12,2) versus placebo (1,0; IC 95%: 0,0 a 5,4), sugerindo um risco de herpes-zoster dose-dependente. Os EAs mais frequentes nesta coorte foram nasofaringite (placebo: 5,6%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 9,6%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 13,8%) e piora da RCU (placebo: 35,9%; citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia: 18,2%; citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 14,8%).

Em relação a infecções em todas as coortes (indução + manutenção + extensão aberta), a ocorrência mais frequente foi no braço do tofacitinibe, sendo que a taxa de incidência (TI) para infecções graves foi similar entre os grupos. De modo geral, a TI de infecções graves foi de 2,0 (95% CI, 1.4–2.8).

Entre os quadros de infecções graves reportadas mais de uma vez, destacaram-se apendicite (n=4), abscesso anal (n=2), herpes zoster grave (n=3) e infecção por *Clostridium difficile* (n=2).

**Tabela 6.** Proporções e taxas de incidência de eventos adversos, por coorte de indução, manutenção e total, a partir do estudo de Sandborn (2019).

	Coorte de indução	Coorte de manutenção			Todas as coortes
	Diferença versus placebo	Placebo N = 198	Tofacitinibe 5 mg (n = 198)	Tofacitinibe 10 mg (n = 196)	Tofacitinibe (n = 1157)
	Pontos percentuais (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)	N (%) TI (IC 95%)
Infecção grave	0,9 (-0,4 a 1,7)	2 (1,0) 1,9 (2,0 a 7,0)	2 (1,0) 1,4 (0,2 a 4,9)	1 (0,5) 0,6 (0,0 a 3,5)	33 (2,9) 2,0 (1,4 a 2,8)
Herpes zoster	0,3 (-1,3 a 1,2)	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	3 (1,5) 2,1 (0,4 a 6,0)	10 (5,1) 6,6 (3,2 a 12,2)	65 (5,6) 4,1 (3,1 a 5,2)
Infecções oportunistas	0,3 (-1,2 a 1,1)	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	2 (1,0) 1,4 (0,2 a 4,9)	4 (2,0) 2,6 (0,7 a 6,7)	21 (1,9) 1,3 (0,8 a 2,0)
Infecções oportunistas (exceto herpes zoster) <sup>1</sup>	0,1 (-1,4 a 0,7)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 3,6)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,4)	4 (0,4) 0,2 (0,1 a 0,6)
Malignidades (exceto câncer de pele não-melanoma) <sup>1</sup>	0,0 (0,0 a 0,0)	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,4)	11 (1,0) 0,7 (0,3 a 1,2)
Câncer de pele não-melanoma <sup>1</sup>	0,2 (-1,3 a 0,9)	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	3 (1,5) 1,9 (0,4–5,6)	11 (1,0) 0,7 (0,3 a 1,2)
EAs cardiovasculares importantes <sup>1</sup>	0,2 (-1,3 a 0,9)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 3,6)	1 (0,5) 0,7 (0,0 a 3,8)	1 (0,5) 0,6 (0,0 a 3,5)	4 (0,4) 0,2 (0,1 a 0,6)
Perfurações gastrointestinais <sup>1</sup>	-0,3 (-2,1 a 0,4)	1 (0,5) 1,0 (0,0 a 5,4)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,5)	0 (0,0) 0,0 (0,0 a 2,4)	3 (0,3) 0,2 (0,0 a 0,5)

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

Na revisão de Trigo-Vicente e colaboradores (16) as análises de segurança foram conduzidas apenas no cenário de tratamento de manutenção. Isto se deu, pois, o período de seguimento dos estudos de indução é considerado curto para análise de segurança de doenças crônicas, como é o caso da RCU.

Na comparação direta, tanto citrato de tofacitinibe (OR 2,1; IC 95% 1,3 a 3,2) quanto vedolizumabe (OR 1,7; IC 95% 1,1 a 2,9) apresentaram risco significativamente maior de infecção em relação ao placebo. Entretanto, para o



desfecho EAs graves, não foram observadas diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe (OR 0,84; IC 95% 0,36 a 1,9), infliximabe (OR 0,75; IC 95% 0,42 a 1,3) e vedolizumabe (OR 1,4; IC 95% 0,54 a 3,4), cada um contra placebo.

Na comparação indireta por meta-análise em rede, observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe (OR 2,08; IC 95% 1,34 a 3,20) foi significativamente maior apenas na comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe (OR 1,69; IC 95% 0,88 a 3,24) e vedolizumabe (OR 1,19; IC 95% 0,61 a 2,33). Ainda para o desfecho EAs graves, não foram observadas diferenças significativas entre citrato de tofacitinibe e os respectivos comparadores.

Na meta-análise pareada de Singh e colaboradores (14), nenhum medicamento (tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe) diferiu significativamente do placebo em relação ao risco de EAs graves na manutenção. Já para o desfecho relacionado ao risco de qualquer infecção na manutenção, tofacitinibe apresentou maior chance de ocorrência deste tipo de evento, quando comparado ao placebo (OR 1,75; IC95% 1,13 a 2,70).

#### 6.2.1.4 Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE

A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (19). O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência [também chamada de heterogeneidade], imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais).

Conforme sugere a diretriz de uso do GRADE, não é aconselhado apresentar mais de sete desfechos que, além disso, devem ser escolhidos de acordo com a importância para tomada de decisão. Assim, entre os 14 desfechos que foram apresentados pelo demandante (remissão, remissão clínica, remissão endoscópica, remissão sintomática, remissão profunda, remissão sustentada, remissão sustentada e livre de glicocorticoides, remissão clínica sustentada, cicatrização da mucosa, cicatrização da mucosa sustentada, reposta clínica, resposta clínica sustentada, desfechos reportados pelo paciente e segurança), foram avaliados pela SE da Conitec os seis principais, de acordo com os grupos de importância: indução e manutenção da remissão clínica, melhora endoscópica, cessação do uso de corticoide, qualidade de vida e eventos adversos (segurança). Cabe destacar que os desfechos de indução da remissão clínica e melhora endoscópica foram avaliados em população *naïve* e *não-naïve* de tratamento prévio com anti-TNF. A qualidade da evidência foi classificada como moderada à alta (Tabela 7).

**Tabela 7.** Resultados da avaliação da qualidade das evidências (GRADE).

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certeza da evidência
		Sem tofacitinibe	Com tofacitinibe	Diferença	
Indução da remissão clínica (população <i>naïve</i> de anti-TNF) Nº de participantes: 520 (2 ECRs)	<b>OR 2.12</b> (1.13 para 3.98)	21.5%	<b>36.8%</b> (23.7 para 52.2)	<b>15.2% mais</b> (2,1 mais para 30,7 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Indução da remissão clínica (população exposta previamente a anti-TNF) Nº de participantes: 623 (2 ECRs)	<b>OR 11.88</b> (2.32 para 60.89)	9.8%	<b>56.3%</b> (20.1 para 86.9)	<b>46.5% mais</b> (10,3 mais para 77,1 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Melhora endoscópica (população <i>naïve</i> de anti-TNF) Nº de participantes: 520 (2 ECRs)	<b>OR 2.03</b> (1.23 para 3.34)	35.2%	<b>52.4%</b> (40 para 64.5)	<b>17.2% mais</b> (4,9 mais para 29,3 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Melhora endoscópica (população exposta previamente a anti-TNF) Nº de participantes: 623 (2 ECRs)	<b>OR 4.71</b> (2.23 para 9.92)	19.3%	<b>52.9%</b> (34.7 para 70.3)	<b>33.6% mais</b> (15,5 mais para 51 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Manutenção da remissão clínica Nº de participantes: 520 (2 ECR)	<b>OR 4.18</b> (2.46 para 7.12)	22.7%	<b>55.1%</b> (42 para 67.7)	<b>32.4% mais</b> (19,3 mais para 45 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Cessaçãõ do uso de corticoide Nº de participantes: 55 (1 ECR)		A diferença entre citrato de tofacitinibe 5 mg 2x/dia e placebo foi de 30,3% (IC 95%: 17,4 a 43,2), e a diferença entre citrato de tofacitinibe 10 mg 2x/dia e placebo foi de 42,2% (IC 95%: 27,9 a 56,5).			⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Qualidade de vida Nº de participantes: (3 ECRs)		<p><b>Fase de indução:</b> tofacitinibe mostrou ser significativamente superior em relação ao placebo, exceto no SF-36, e não diferiu de infliximabe e vedolizumabe significativamente.</p> <p><b>Fase de manutenção:</b> tofacitinibe não diferiu significativamente do vedolizumabe, exceto para o desfecho remissão IBDQ, onde a razão de chances foram 1,56 e 2,42 vezes maiores para tofacitinibe 5 mg e 10 mg, respectivamente, em relação ao vedolizumabe.</p>			⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Eventos adversos Nº de participantes: 396 (4 ECR)	<b>OR 1.75</b> (1.13 para 2.70)	30.1%	<b>42.9%</b> (32.7 para 53.7)	<b>12.9% mais</b> (2,6 mais para 23,7 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>

Explicação: a. Rebaixado um nível devido à imprecisão (baixa amostragem e/ou número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança)

### 6.2.1.5 Evidências adicionais apresentadas pelo demandante

Com objetivo de complementar os aspectos de segurança do uso do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes com RCU, o demandante também apresentou evidências adicionais identificadas durante a busca pelas revisões sistemáticas discutidas anteriormente, em desenhos de estudo que não atendem o critério definido na estrutura da pergunta de pesquisa ou publicadas em mídia não recomendável pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

Nesta seção, cabe breve discussão, da Secretaria-Executiva da Conitec, sobre as evidências adicionais apresentadas:

- **Sands et al. (2020) (20), Lichtenstein et al. (2020) (21), Biemans et al. (2020) (22), Hoffman et al. (2020) (23), Honap et al. (2020) (24), Deepak et al. (2020) (25), Chaparro et al. (2020) (26):** extensões de ensaio clínicos e estudos observacionais retrospectivos de braço único. Os resultados apresentados correspondem à proporção de pacientes que reportaram alcançar desfechos clínicos como resposta clínica, remissão clínica e melhora endoscópica ou incidências de efeitos adversos. Nesse caso, as evidências desses estudos são do tipo descritiva, sem grupo comparador ou controle e análise estatística para verificar significância dos dados coletados;
- **Sands et al. (2020) (27) e Sandborn et al. (2019) (28):** estudos do tipo análises combinadas, para eventos adversos cardíacos. O primeiro estudo concluiu que os EA cardiovasculares importantes foram pouco frequentes e não relacionados à dose diária de tofacitinibe 10mg/2x dia. No segundo estudo, os pacientes tinham fatores de risco para tromboembolismo venoso, e após exposição ao tofacitinibe 10mg/2x ao dia, foram reportados em uma coorte de 1.157 pacientes, um paciente com trombose venosa profunda (taxa de incidência (TI) 0,04; IC 95% 0,00 a 0,23) e quatro com embolia pulmonar (TI 0,16; IC 95% 0,04 a 0,41).
- **Xie et al. (2019) (29):** revisão sistemática com meta-análise para avaliar a ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares e mortalidade em pacientes adultos com diferentes doenças inflamatórias tratados com tofacitinibe. Para o subgrupo com RCU os principais desfechos observados foram: todos os eventos cardiovasculares – OR: 0,47 (IC 95%: 0,11 a 1,99); eventos cardiovasculares importantes – OR: 0,52 (IC 95%: 0,03 a 8,14); tromboembolismo venoso – OR: 0,02 (IC 95%: 0,00 a 0,26), foi observada diferença estatística significativa entre tofacitinibe e placebo apenas para este último desfecho;
- **Lichtenstein et al. (2020) (30), Sandborn et al. (2019) (31), Patel et al. (2019) (32) e Winthrop et al. (2019) (33):** tratam-se de resumo de congresso e não atendem ao critério mínimo definido na estrutura da pergunta PICO (tipo de estudo), portanto, não discutidos nesta seção por consistirem, necessariamente, de evidência de muito baixa qualidade.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade com a avaliação do tofacitinibe no tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais. Para tal avaliação, o demandante considerou os medicamentos biológicos infliximabe e vedolizumabe, recomendados no PCDT da RCU, comparadores equivalentes em relação a eficácia.

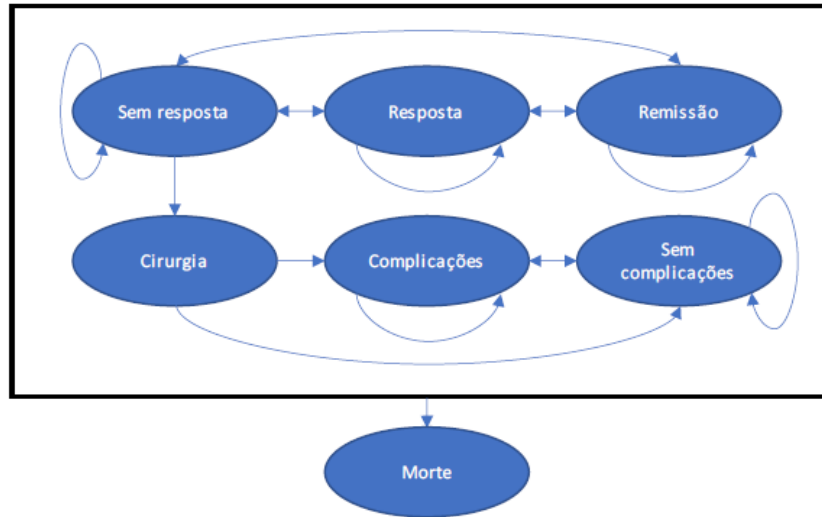
A análise foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (34) (Quadro 5).

**Quadro 5.** Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-utilidade	Adequado.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: Tofacitinibe	Adequado.
	Comparador: infliximabe e vedolizumabe	
<b>População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes adultos $\geq 40$ anos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ofertados pelo SUS	Adequado.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ou QALY ( <i>quality adjusted life years</i> , em inglês).	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime</i>	Adequado.
<b>Taxa de desconto</b>	Taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos (como custos dos medicamentos, procedimentos e exames), custos de manejo dos eventos adversos e custos envolvidos na administração dos medicamentos.	Adequado à proposta de incorporação.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais.	Adequado.
<b>Método da modelagem</b>	Modelo de Markov	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas.	Adequado.

Para a análise de custo-utilidade, foi desenvolvido um modelo analítico de decisão com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida da população elegível durante todo o horizonte temporal. O modelo acompanha os pacientes por meio de seis estados de saúde mutuamente excludentes. Apesar do tratamento de indução com infliximabe e vedolizumabe apresentar uma duração de 6 semanas, o modelo utilizou ciclos de 8 semanas, equivalente ao período de indução do citrato de tofacitinibe. Como a indução ocorre apenas durante o primeiro ciclo de tratamento, entende-se que a diferença entre o período de indução com os biológicos e o ciclo adotado, impacta minimamente os resultados.





**Figura 1.** Esquema do modelo utilizado pelo demandante na análise de custo-utilidade do citrato de tofacitinibe no tratamento da RCU moderada a grave em pacientes refratários ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais. Fonte: dossiê do demandante.

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

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

Morte foi considerado como um estado absoritivo, podendo ocorrer a partir de qualquer um desses estados de saúde. A taxa de mortalidade foi considerada semelhante à da população geral; de acordo com dados da tábua de mortalidade de 2018, última atualização publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os dados de eficácia foram obtidos de uma meta-análise em rede (NMA – *Network meta-analysis*) desenvolvida pela empresa (35), onde foi realizada uma análise multinomial com efeitos fixos, aplicável quando os dados gerados pelo ensaio são contínuos, mas as medidas de resultado são categorizadas usando um ou mais limites predefinidos. Esse é o caso de como a remissão e a resposta são medidas, utilizando a pontuação total de Mayo junto com sub-escores individuais. Assim, a resposta clínica foi definida na NMA como: (1) redução do escore Mayo de 3 pontos ou mais e 30%

ou mais, (2) redução de sub-escore de sangramento retal maior ou igual a 1 ou (3) sub-escore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1.

As probabilidades de resposta e remissão após o tratamento de indução e manutenção com os medicamentos em análise, foram extraídas da NMA. Já as probabilidades de transição nas primeiras 24 semanas de tratamento e do período de 24 a 52 semanas, foram extraídas do estudo OCTAVE *Sustain* e suas distribuições recalculadas de acordo com os resultados da NMA.

Para a seleção e a frequência dos eventos adversos (EA) relacionados aos medicamentos e incluídos no modelo econômico foram considerados os respectivos estudos pivotais da intervenção e dos comparadores biológicos. A Tabela 8 apresenta a probabilidade anual de ocorrência de EA relacionados ao tratamento. Para simplificar o modelo, essas premissas foram consideradas uma única vez após início do tratamento (Tabela 8).

**Tabela 8.** Perfil de eventos adversos para os medicamentos incluídos no modelo.

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

Fonte: dossiê do demandante. NR: não reportado.

No modelo, os pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento foram considerados para colectomia, o risco anual da necessidade de cirurgia foi calculados de acordo com o tempo desde o diagnóstico da doença, como ilustrado na Tabela 9. Sabe-se que pacientes que fazem colectomia demandam procedimentos adicionais, como colostomia, por exemplo. Assim, também foram consideradas as frequências para esses procedimentos, usados no modelo econômico.

**Tabela 9.** Risco anual de colectomia considerado no modelo.

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

Fonte: dossiê do demandante.

O demandante informou que dados de utilidade nacionais não foram identificados na literatura, portanto, foram empregados dados internacionais, obtidos de análise *post hoc* dos estudos OCTAVE *Induction 1 e 2* e OCTAVE *Sustain*. Para os eventos adversos, considerou-se as desutilidades descritas no relatório de avaliação do NICE para a incorporação do vedolizumabe.

Para a definição dos custos do tratamento, a posologia empregada foi aquela empregada nas respectivas bulas dos medicamentos. Além disso, a definição da dose média do infliximabe, que é peso-dependente, foi assumida para o peso médio de 70kg por pessoa, conforme o último relatório de submissão, nº 480/2019<sup>5</sup> da Conitec.

Custos de administração, acompanhamento (consultas médicas, exames e hospitalização) e manejo de eventos adversos e complicações relacionadas à cirurgia também foram considerados no modelo. Os valores de cada procedimento foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), Tabnet ou calculado por meio de microcusteio. No caso do Tabnet, usou-se a base de dados hospitalares de acesso público, considerando-se a média dos valores aprovados no ano de 2019, último período anual completo disponível.

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas com o objetivo de avaliar a robustez do modelo e identificar as variáveis que, possivelmente, possam interferir nos resultados base. As variáveis testadas foram: taxa de desconto, probabilidade de resposta e remissão na fase de indução e de manutenção e utilidade.

De acordo com a análise, o tratamento com citrato de tofacitinibe apresentou um menor custo total em relação ao vedolizumabe e infliximabe, na ordem de R\$ 19,54 mil e R\$ 23,07 mil, respectivamente. Ao avaliar a efetividade, tofacitinibe apresentou ganho de QALY em relação ao vedolizumabe (+ 0,013) e perda mínima em relação ao infliximabe (-0,001). Nesses casos, tofacitinibe se mostrou dominante em relação ao vedolizumabe e com menor custo e menor efetividade em relação ao infliximabe (Tabela 10).

**Tabela 10.** Razão de custo-efetividade incremental do citrato de tofacitinibe em comparação ao vedolizumabe e infliximabe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

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

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

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

<sup>5</sup> A Conitec, em seu relatório nº 480/2019, considerou a incorporação do infliximabe e vedolizumabe no SUS ao limite do custo de tratamento com infliximabe (atualmente comprado a R\$ 797,73).

Na análise de sensibilidade probabilística foi possível verificar que o citrato de tofacitinibe apresentou menor custo em relação aos dois comparadores em todas as 1.000 iterações empreendidas, demonstrando que o modelo de custo-utilidade apresenta um resultado robusto para os custos apresentados.

### 7.1.2 Avaliação crítica da análise econômica

Diferente da proposta anterior do demandante para a mesma tecnologia e indicação, nesta análise de custo-efetividade o demandante considerou além dos custos de aquisição dos medicamentos, os custos de administração dos medicamentos, que tem a necessidade de aplicação em ambiente ambulatorial/hospitalar (infliximabe e vedolizumabe).

Considerando que infliximabe é um medicamento dose-dependente para o cálculo da dosagem, o demandante considerou o valor médio de 70kg, sem justificativas desse valor. Além disso, propôs para o cálculo o valor unitário do vedolizumabe o custo de aquisição de quatro unidades de infliximabe, resultando um valor de R\$ 3.190,92 que pode estar levemente superestimado, considerando que no relatório de recomendação que considerou a incorporação desse biológico no SUS o fator condicionante foi o limite máximo de gasto com o tratamento por infliximabe, no entanto, a aquisição do medicamento pode ser menor que o calculado no modelo.

Os cenários avaliados na análise de custo-efetividade demonstraram que o uso do citrato de tofacitinibe resulta em uma redução de custos quando comparado ao infliximabe e vedolizumabe, sendo que os parâmetros de maior impacto são os valores de utilidades dos eventos adversos e taxa de descontos nos dados de efetividade.

Na análise de sensibilidade probabilística o citrato de tofacitinibe apresentou uma aceitabilidade de 100%, tanto no limiar de 1x/PIB per capita quanto 3x/PIB per capita, no entanto, cabe ressaltar que o Brasil não tem um limiar de custo-efetividade definido.

Ainda que os resultados da análise de custo-efetividade apresentada sejam robustos, cabe destacar que todos os modelos econômicos têm limitações a serem consideradas. No caso em análise, a principal limitação está relacionada à utilização de probabilidades de transição obtidas de comparações indiretas de meta-análise em rede conduzida pela própria empresa demandante. Além disso, os dados de utilidade são oriundos de literatura internacional, pois não há disponível na literatura dados nacionais validados.

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar os recursos financeiros/orçamentários necessários caso o tofacitinibe seja incorporado para pacientes com RCU ativa moderada a

grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais.

Para estimar o impacto orçamentário, considerou-se a mesma população estimada pela Conitec descrita no Relatório de Recomendação nº 480/2019 (incorporação do infliximabe e vedolizumabe). Assim, a partir do número de pessoas com RCU tratadas com azatioprina no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), foi estimada a população que se beneficiaria com os medicamentos biológicos no SUS. Foi aplicada uma linha de tendência aos dados apresentados no relatório citado (2012 a 2017) e obteve-se um melhor ajuste para o recorte temporal de 2021 e 2025.

Foi considerada uma taxa de difusão no mercado (*market share*) iniciando com 8% no ano 1 e finalizando com 24% no ano 5, e uma taxa de falha na manutenção do tratamento com azatioprina de 55%, de acordo com a literatura internacional, no cenário base (Tabela 11).

**Tabela 11.** Projeção da população elegível ao tratamento com tofacitinibe e participação de mercado no cenário base.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes em tratamento com azatioprina	7.534	8.018	8.502	8.986	9.470
Pacientes falhados à terapia convencional	3.314	3.527	3.740	3.953	4.166
<i>Market share</i> do tofacitinibe	8%	12%	16%	20%	24%
População elegível ao tratamento com tofacitinibe	265	423	598	791	1.000

Como a incorporação do vedolizumabe foi limitada ao custo de tratamento com infliximabe foi considerada a mesma participação de mercado para ambos os biológicos (ano 1 [46%], ano 2 [44%], ano 3 [42%], ano 4 [40%], ano 5 [38%]).

Foram considerados apenas os custos diretos do tratamento e, para os tratamentos biológicos, o custo de administração intravenosa.

De acordo com o impacto calculado há economia de, aproximadamente, R\$ 4,6 milhões no primeiro ano e de, aproximadamente, R\$ 37,8 milhões no acumulado de 5 anos, caso o tofacitinibe seja incorporado no SUS (Tabela 12).

**Tabela 12.** Impacto orçamentário da incorporação do tofacitinibe para tratamento de RCU, no SUS.

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

Fonte: dossiê do demandante.

Para análise de sensibilidade do cenário base, fez-se a variação de alguns parâmetros:

- **Percentual de não resposta à azatioprina:** Considerou-se uma taxa de não resposta de 30% contra os 44% usado no cenário base (Tabela 13);

**Tabela 13.** Resultado da economia gerada pela incorporação do tofacitinibe no SUS, com novo percentual de não resposta à azatioprina.

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

Fonte: dossiê do demandante.

- **Percentual de acesso aos biológicos:** Considerou-se que após falha ao tratamento com azatioprina, em média, 80% dos pacientes terão acesso aos biológicos infliximabe e vedolizumabe (Tabela 14);

**Tabela 14.** Resultado da economia gerada pela incorporação do tofacitinibe no SUS, com novo percentual de acesso aos biológicos.

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

Fonte: dossiê do demandante.

- **Percentual de participação do citrato de tofacitinibe no SUS:** Considerando que o citrato de tofacitinibe é um medicamento de uso oral, a sua participação pode ser maior assim foi usado o seguinte *market share*: ano 1: 15%; ano 2: 20%; ano 3: 25%; ano 4: 30% e ano 5: 35% (Tabela 15).

**Tabela 15.** Resultado da economia gerada pela incorporação do tofacitinibe no SUS, com novo percentual de acesso ao mercado.

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

Fonte: dossiê do demandante.

Diante dos cenários apresentados, uma possível incorporação do citrato de tofacitinibe, além de ser custo-efetiva na perspectiva do SUS, proporcionaria economia direta que pode variar entre R\$ 25,8 e R\$ 59,3 milhões em cinco anos.



## 7.2.1 Avaliação crítica da análise de impacto orçamentário

Em decorrência da incorporação de infliximabe e vedolizumabe, no SUS, para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, foram considerados para essa análise de impacto orçamentário apenas o cenário com o tofacitinibe em comparação com infliximabe e vedolizumabe.

Um ponto a ser observado se refere à terapia de indução e manutenção dos medicamentos. Com exceção do primeiro ano, é necessário que se considere a terapia de indução para uma população nova na coorte e a terapia de manutenção para aqueles do ano anterior. Nos cenários apresentados foi aplicado à análise apenas o custo da terapia de manutenção em todos os anos, com exceção do ano 1, o que causaria uma subestimação do impacto orçamentário.

Sobre o *market share*, o demandante apresentou três cenários: 1) cenário sem tofacitinibe, com participação de mercado de infliximabe e vedolizumabe a 50% do primeiro ao quinto ano 2) tofacitinibe com 8% no primeiro ano e crescimento de 4% ao ano, enquanto infliximabe e vedolizumabe (limitado ao custo de tratamento deste primeiro) compartilham a mesma participação de mercado. Uma análise de sensibilidade com três outros cenários variou o percentual de não resposta à azatioprina, o percentual de acesso aos biológicos e o percentual de participação de mercado do citrato de tofacitinibe.

Considerando que tofacitinibe é um medicamento oral e os comparadores biológicos são injetáveis, o cenário da análise de sensibilidade com *marke share* crescente do tofacitinibe foi considerada relevante para análise, uma vez que sua entrada no mercado pode ser maior, devido a maior adesão ao tratamento.



## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do tofacitinibe por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>6</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>7</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>8</sup>.

Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018):*

Tofacitinibe é recomendado pelo NICE como uma opção para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, quando a terapia convencional (aminossalicilatos, corticosteroides ou tiopurinas) ou um agente biológico (infliximabe, adalimumabe e golimumabe ou vedolizumabe) não pode ser tolerado, ou a doença respondeu inadequadamente ou perdeu a resposta ao tratamento. O medicamento será recomendado apenas se a empresa fornecer um desconto acordado.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2019):*

O CADTH recomenda o reembolso do tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia convencional (5-aminosalicilatos, corticosteroides e imuno-moduladores) ou TNFi (vedolizumabe, infliximabe, infliximabe biossimilar, adalimumabe e golimumabe), se as seguintes condições forem atendidas: 1) o custo do tratamento com tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia não pode exceder o custo do tratamento da RCU com o anti-TNF biológico menos custoso; 2) após oito semanas do início do tratamento com tofacitinibe, deve-se realizar avaliação da resposta e caso não seja alcançada a resposta clínica esperada, o medicamento deve ser descontinuado; 3) apenas gastroenterologistas podem prescrever o medicamento.

- *Scottish Medicines Consortium (SMC, 2019):*

A agência recomendou o tofacitinibe ao sistema de saúde escocês para retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia convencional ou um agente biológico.

---

<sup>6</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

<sup>7</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

<sup>8</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>



## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina. A busca foi realizada no dia 15/02/2021, utilizando-se os termos “Ulcerative Colitis”, “Colitis, Ulcerative”, “Colitis ulcerosa”, “Rectocolitis, ulcerative”, “Ulcerative rectocolitides” e “rectocolitis” no CliniCalTrials; no Cortellis, foi utilizado o termo “Ulcerative colitis”. Foram considerados ensaios clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com citrato de tofacitinibe (tecnologia analisada neste relatório de recomendação).

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 10 tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave (Quadro 6).

**Quadro 6.** Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em adultos
Carotegrast metil	Antagonista da integrina alfa-4 beta-7	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Etrasimode	Agonista de S1P1	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Filgotinibe	Antagonista da tirosina quinase JAK-1	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Miriquizumabe	Antagonista de IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Ozanimode	Agonista de S1P1 e S1P5	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Risanquizumabe	Antagonista de IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Spesolimabe	Antagonista de IL- 1-like tipo II	Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
TD-1473	Antagonista da tirosina quinase JAK	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Upadacitinibe	Antagonista da tirosina quinase JAK-1	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Ustequinumabe	Antagonista de IL-12 e IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 <sup>c</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Registrado em 2019

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2021.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL – Interleucina; MAdCAM: molécula de adesão celular de adressina da mucosa vascular; S1P1 – receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; S1P5 – receptor 5 de esfingosina-1-fosfato

<sup>a</sup> Completo; <sup>b</sup> Recrutando; <sup>c</sup> Ativo, ainda não recrutando

As tecnologias identificadas, exceto uestequinumabe, não possuem registro nas agências reguladoras avaliadas para o tratamento da retocolite ulcerativa (36-38), e também não foram avaliadas nas agências internacionais de ATS para essa indicação clínica.

No ensaio clínico fase 3 placebo-controlado que avalia carotegrast metil, ainda em fase de recrutamento, o medicamento será utilizado na dose de 960 mg, administrada por via oral três vezes ao dia, durante oito semanas. Apesar da previsão de término do estudo ser para fevereiro de 2021, ainda não há resultados publicados (39).

Etrasimode é um imunomodulador de nova geração, para uso em dose (2 mg) diária oral, que está sendo investigado para o tratamento de diferentes doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunológico, incluindo a retocolite ulcerativa (40). Os ensaios clínicos fase 3 têm previsão de término para o período entre 2021 e 2024, e ainda não possuem resultados publicados (39).

Maleato de filgotinibe está sendo avaliado para uso em dose diária única de 100 a 200 mg para o tratamento de indução e manutenção em pacientes com retocolite ulcerativa (39). O medicamento possui registro na EMA para o tratamento de artrite reumatoide (38). Em agosto de 2020, foi submetido à agência de ATS *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) um pedido de avaliação do filgotinibe para a retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, o qual ainda está sendo avaliado, com previsão de publicação para dezembro de 2021 (41).

Miriquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com alta afinidade para a subunidade p19 da interleucina-23, com potencial tratamento para doenças imunológicas, incluindo a retocolite ulcerativa (40). O medicamento está em fase 3 de desenvolvimento em pacientes que tiveram resposta inadequada ou que são intolerantes ao tratamento biológico convencional, sendo comparado ao vedolizumabe. A previsão de término dos estudos está entre os anos de 2021 e 2025, porém, ainda não foram publicados resultados dos ensaios clínicos (39).

Ozanimode é um imunomodulador sintético, com registro na EMA e no FDA para o tratamento de diferentes formas da esclerose múltipla refratária (37,38); na Anvisa, não possui registro para nenhuma indicação clínica (36). Em janeiro de 2021, o medicamento foi submetido ao FDA para avaliação no tratamento da retocolite ulcerativa, sendo o pedido aceito na categoria de prioridade de revisão, mas ainda continua em análise (40). Também foi submetido ao NICE, em janeiro de 2021, um pedido de avaliação do medicamento para a mesma indicação (41).

Risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com alvo para a subunidade p19 da interleucina-23 (40). O medicamento tem registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave (36-38). Os ensaios clínicos fase 3 que avaliam risanquizumabe para colite ulcerativa estão em andamento, com previsão de término para 2022 e 2024, e ainda sem resultados publicados (39).

Spesolimabe é um anticorpo humanizado do tipo IgG1, com alvo para a interleucina-36, que está sendo avaliado para o tratamento de retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada a outros biológicos (40). O ensaio clínico fase 3 foi finalizado em maio de 2020, mas ainda não foram publicados resultados (39).

TD-1473 é um imunomodulador sintético, que está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de indução ou manutenção de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave. Os ensaios estão sendo realizados com indivíduos dependentes de corticoides ou com resposta inadequada ao tratamento convencional ou aos biológicos, sendo o medicamento utilizado em dose diária. A previsão de término dos estudos é para 2025 e 2028 (39).

Upadacitinibe é um imunomodulador JAK-1 seletivo, que possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento da artrite reumatoide (1-3). O medicamento está em fase de desenvolvimento para o tratamento de indução e manutenção de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave e resposta inadequada ou intolerância ao tratamento convencional ou a biológicos. Nos ensaios clínicos fase 3, upadacitinibe foi utilizado em dose diária oral. A previsão de término é entre o período de 2021 e 2024, mas ainda não há resultados publicados (39).

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal direcionado à subunidade p40 das interleucinas-12 e 23 (40). Desde 2019, o medicamento possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave (36-38). A agência NICE recomendou o uso do medicamento na retocolite ulcerativa moderada a grave para pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou que são intolerantes à terapia convencional ou de biológicos, desde que as seguintes condições sejam atendidas: (i) ocorrência de falha ou intolerância à terapia com anti-TNF; (ii) fornecimento do medicamento com o preço igual ou inferior ao acordado com o fabricante (41). As agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *Scottish Medicine Consortium* (SMC) também recomendaram o uso do medicamento, para a mesma indicação clínica, diante de condições específicas, o que inclui reembolso ou oferecimento de desconto por parte do fabricante (42-43).

Além das tecnologias citadas, o anticorpo guselcumabe, antagonista da interleucina-23A também está em fase 2/3 de desenvolvimento para o tratamento de pacientes com colite ulcerativa moderada a grave. O estudo está em fase de recrutamento e tem previsão de término para 2025 (39).

#### Informação de patente

Foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) um pedido de patente para citrato de tofacitinibe de número PI0016363-9. A patente foi concedida em junho de 2016 e expira em junho de 2026 (44).

## 10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste Relatório de Recomendação foram avaliadas evidências sistematizadas comparando a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe em relação ao infliximabe, vedolizumabe e placebo em pacientes com RCU moderada a grave que falharam ao tratamento prévio com medicamentos convencionais. A melhor evidência atualmente disponível é majoritariamente oriunda de meta-análises indiretas e foi considerada de certeza moderada a alta.

Para os desfechos remissão clínica e melhora endoscópica, o tofacitinibe mostrou-se superior ao placebo na fase de indução, em pacientes *naïves* de anti-TNFs, mas não diferiu estatisticamente dos comparadores, apesar de proporcionalmente apresentar maior chances de indução no desfecho. No tratamento de manutenção, demonstrou maior probabilidade de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe e vedolizumabe, mas não diferiu significativamente de vedolizumabe.

Tanto nas comparações diretas quanto indiretas, tofacitinibe mostrou ser significativamente superior em relação ao placebo para todos os desfechos de qualidade de vida avaliados na fase de indução, com exceção para a variação média do componente de saúde mental do SF-36. Quando comparado ao infliximabe e vedolizumabe, citrato de tofacitinibe não diferiu significativamente em todos os desfechos avaliados. Já na fase de manutenção tofacitinibe não diferiu significativamente do vedolizumabe, exceto para o desfecho remissão IBDQ, em que foi significativamente superior. Infliximabe não foi avaliado nesta fase.

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

A análise de custo-efetividade indicou que tofacitinibe apresenta melhor efetividade (QALY) e menor custo total quando comparado com vedolizumabe e menor efetividade (QALY) e menor custo total, comparado a infliximabe. De acordo com a análise, o tratamento com citrato de tofacitinibe apresentou um menor custo total em relação ao vedolizumabe e infliximabe, na ordem de R\$ 19,54 mil e R\$ 23,07 mil, respectivamente.

Em relação ao impacto orçamentário, a incorporação do tofacitinibe mostrou o potencial de levar a uma economia em qualquer um dos cenários desenhados. De acordo com o calculado há economia de, aproximadamente, R\$ 4,6 milhões no primeiro ano e de, aproximadamente, R\$ 37,8 milhões no acumulado de 5 anos, no cenário base. Considerando que o medicamento é oral e os comparadores biológicos são injetáveis, cenários com menor taxa de adesão à tratamento convencional prévio, ou ainda, maior participação de mercado do tofacitinibe e maior percentual de acesso proporcionariam economia direta que pode variar entre R\$ 25,8 e R\$ 59,3 milhões em cinco anos, com a incorporação do medicamento.



## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 96ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do citrato de tofacitinibe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina.

Esta recomendação foi justificada pela apresentação de novas evidências científicas, mais robustas, que responderam aos questionamentos levantados em análise anterior<sup>9</sup>, acerca do uso do citrato de tofacitinibe, que embora na fase de indução da retocolite ulcerativa não diferiu estatisticamente dos comparadores, na fase de manutenção, demonstrou maior probabilidade de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe. Sobre o perfil de segurança do medicamento, também questionado na proposta anterior, não foram observadas diferenças significativas em relação aos comparadores nas novas evidências apresentadas e analisadas.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

---

<sup>9</sup> Relatório de Recomendação nº 538, disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_538\\_Tofacitinibe\\_RetocoliteUlcerativa\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_538_Tofacitinibe_RetocoliteUlcerativa_Final_2020.pdf)

## 12. REFERÊNCIAS

1. Peppercorn MA, Kane S V. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. Uptodate Waltham, MA Uptodate. 2013;
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2005;19(suppl a):5A-36A. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2005/269076/abs/>
3. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Mar 10;53(3):305–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-018-1439-1>
4. 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>
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 May;140(6):1785-1794.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511001648>
6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006 Jun 1;55(6):749–53. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2005.082909>
7. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Feb;132(2):763–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508506026886>
8. Galhardi Gasparini R, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2018 Oct;Volume 11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-article-CEG>
9. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa [Internet]. 1ª. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 44 p. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes\\_MS/20201218\\_PCDT\\_Retocolite\\_Ulcerativa\\_ISBN.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20201218_PCDT_Retocolite_Ulcerativa_ISBN.pdf)
10. Ministério da Saúde. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. Relatório de Recomendação nº 480 [Internet]. Brasília; 2019. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Biologicos\\_Colite\\_Ulcerativa.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Biologicos_Colite_Ulcerativa.pdf)
11. Wyeth. Xeljanz. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Comprimidos Revestidos 5 mg. Bula Medicam [Internet]. 2020; Available from: [https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMzI4MDgyNiIsIm5iZiI6IjYxMTYxMTI1MDkxNiwiZXhwIjoxNjExMjUxMjE2fQ.fcoVbXtq8sl\\_HZ3vx0cKM4Wbp\\_m0cqnmlnyJ33S01tFxMMuXaPLJZz3W\\_cFonHQpKSwzCkE68kVI5IHpAo0m](https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMzI4MDgyNiIsIm5iZiI6IjYxMTYxMTI1MDkxNiwiZXhwIjoxNjExMjUxMjE2fQ.fcoVbXtq8sl_HZ3vx0cKM4Wbp_m0cqnmlnyJ33S01tFxMMuXaPLJZz3W_cFonHQpKSwzCkE68kVI5IHpAo0m)
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
13. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2019;205–28.
14. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018

Jan;47(2):162–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14422>

15. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Dec;48(11–12):1174–85.
16. 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>
17. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018 Jan 24;12(2):145–56. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/2/145/4259382>
18. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jul;17(8):1541–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356518312783>
19. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun 19;328(7454):1490. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
20. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Jan;51(2):271–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15555>
21. Lichtenstein GR, Rogler G, Ciorba MA, Su C, Chan G, Pedersen RD, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Analysis of Malignancy (Excluding Nonmelanoma Skin Cancer) Events Across the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020 Aug 7; Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/advance-article/doi/10.1093/ibd/izaa199/5885008>
22. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, Bodelier AGL, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 May;51(9):880–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15689>
23. Hoffmann P, Globig A-M, Thomann AK, Grigorian M, Krisam J, Hasselblatt P, et al. Tofacitinib in Treatment-Refractory Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Real-World Experience from a Retrospective Multicenter Observational Study. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jul 10;9(7):2177. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/7/2177>
24. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, et al. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2020 Oct 5;14(10):1385–93. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/10/1385/5819381>
25. Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, et al. Safety of Tofacitinib in a Real-World Cohort of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356520309137>
26. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-de Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2021 Jan 13;15(1):35–42. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/1/35/5910901>
27. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan;18(1):123–132.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356519304914>
28. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the

- tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Nov;50(10):1068–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15514>
29. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang Z. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2019 Jan 17;11:1759720X1989549. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X19895492>
  30. Lichtenstein GR, Loftus Jr E V, Wei SC, Damião AO, Judd D, Lawendy N, et al. DOP61 Tofacitinib, an oral, small-molecule Janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: Analysis of an open-label, long-term extension study with up to 5.9 years of treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(Supplement\_1):S100–1.
  31. Sandborn WJ, Panes J, Panaccione R, D'Haens GR, Sands BE, Su C, et al. P466 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: Up to 5.4 years of safety data from global clinical trials. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(Supplement\_1):S344–S344.
  32. Patel A, Fenster M, Bader G, Dimopoulos C, Deepak P, Ungaro RC, et al. 796 – Real-World Effectiveness of Tofacitinib in Ulcerative Colitis; a Multi-Center Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 May;156(6):S-168-S-169. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519372130>
  33. Winthrop KL, Loftus Jr E V, Baumgart DC, Reinisch W, Thorpe AJ, Nduaka CI, et al. P487 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: Analysis of infection rates from the OCTAVE clinical programme. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018 Jan 16;12(supplement\_1):S351–2. Available from: [https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/supplement\\_1/S351/4807610](https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/supplement_1/S351/4807610)
  34. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. Available from: [file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc\\_o\\_00042\\_01.pdf](file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf)
  35. Sardesai A, Dignass A, Quon P, Milev S, Cappelleri JC, Kisser A, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib compared with infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in Germany. *J Med Econ* [Internet]. 2021 Jan 27;1–1. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.1881323>
  36. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
  37. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
  38. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
  39. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
  40. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/>
  41. Página inicial da NICE [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
  42. Página inicial da CADTH [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
  43. Página inicial da SMC [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
  44. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.



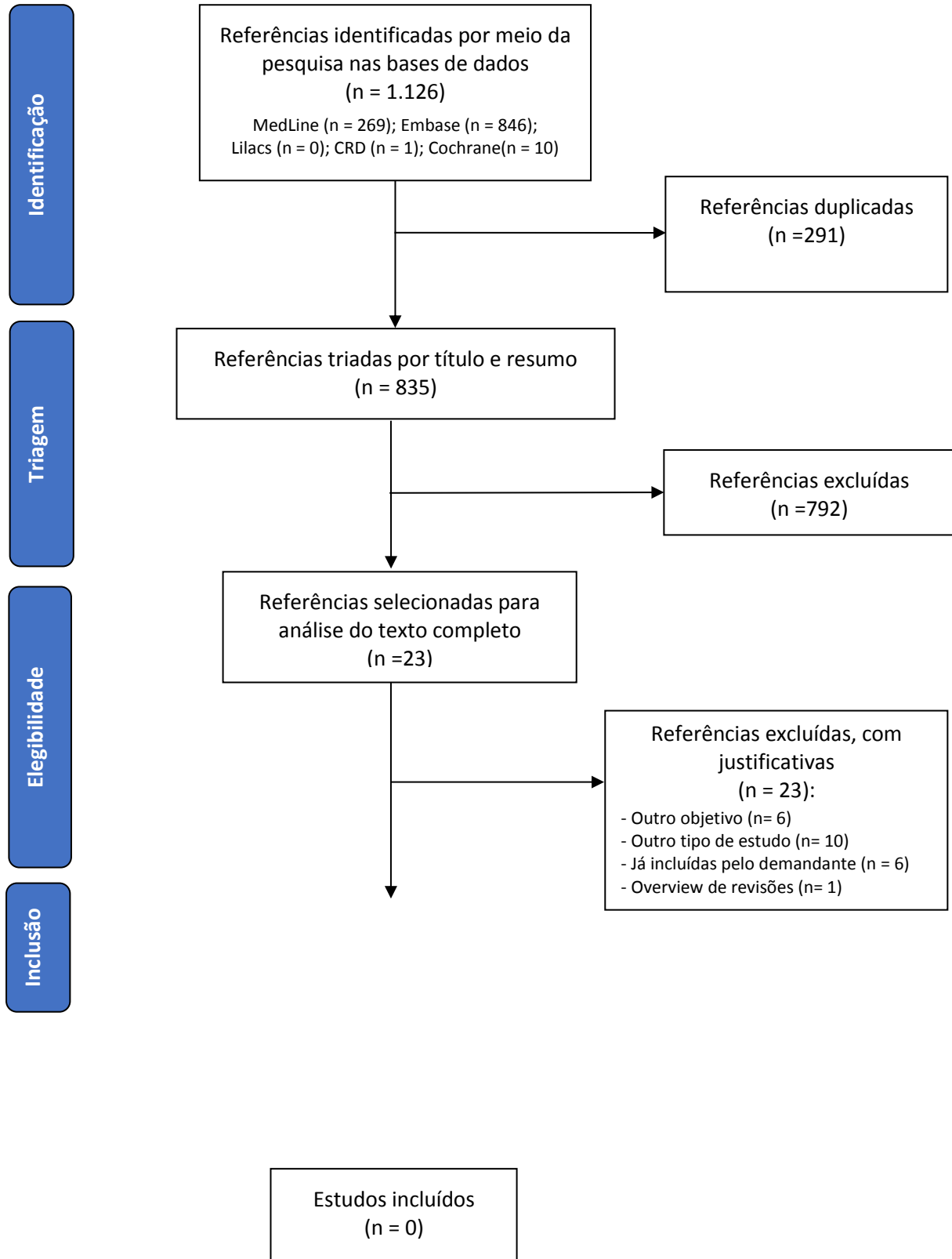
## Apêndice 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pela Secretaria-executiva da Conitec

**Quadro 7.** Estratégias de busca realizadas nas bases de dados.

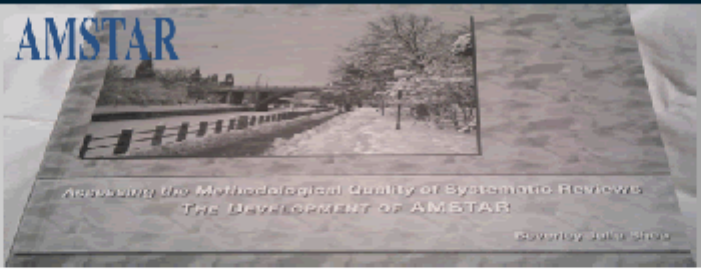
Base	Estratégia de busca	Resultados
MedLine	(((((colitis, ulcerative[MeSH Terms]) OR (colitis, ulcerative)) OR (Idiopathic Proctocolitis)) OR (Ulcerative Colitis)) OR (Colitis Gravis) ) OR (Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type)) AND (((((((((tofacitinib[Supplementary Concept]) OR (tofacitinib)) OR (tasocitinib)) OR (tofacitinib citrate)) OR (Xeljanz)) OR (CP 690,550)) OR (CP690550)) OR (CP-690550)) OR (CP 690550)) OR (CP-690,550))	269
Embase	('ulcerative colitis'/exp OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerativa' OR 'colitis ulcerosa' OR 'colitis ulcerosa chronica' OR 'colitis, mucosal' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis, ulcerous' OR 'colon, chronic ulceration' OR 'histiocytic ulcerative colitis' OR 'mucosal colitis' OR 'ulcerative colitis' OR 'ulcerative coloproctitis' OR 'ulcerative procto colitis' OR 'ulcerative proctocolitis' OR 'ulcerous colitis') AND ('tofacitinib'/exp OR 'cp 690 550' OR 'cp 690, 550' OR 'cp 690550' OR 'cp 690550 10' OR 'cp 690550-10' OR 'cp690 550' OR 'cp690, 550' OR 'cp690550' OR 'cp690550 10' OR 'cp690550-10' OR 'tasocitinib' OR 'tasocitinib citrate' OR 'tofacitinib' OR 'tofacitinib citrate' OR 'xeljanz' OR 'xeljanz xr') AND [embase]/lim	846
LILACS	("Colite Ulcerativa" OR "Colitis, Ulcerative" OR "Colitis Ulcerosa") AND ("tofacitinibe" OR "xeljanz")	0
CRD	(Ulcerative Colitis) AND (tofacitinib OR Xeljanz)	1
Cochrane Library	"ulcerative colitis" AND tofacitinib	10 revisões completas

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

## Apêndice 2. Fluxograma de seleção da evidência realizada pela Secretaria-executiva da Conitec



## Apêndice 3. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos



**AMSTAR**  
*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews  
The Development of AMSTAR*  
Reviewed July 2010

---

[Home](#)   [About Us](#)   [Publications](#)   [Checklist](#)   [FAQs](#)   [Contact Us](#)

---

**AMSTAR 2 Results** [Printer Friendly Version](#)

Article Name:

---

**Trigo-Vicente, 2018 is a Moderate quality review**

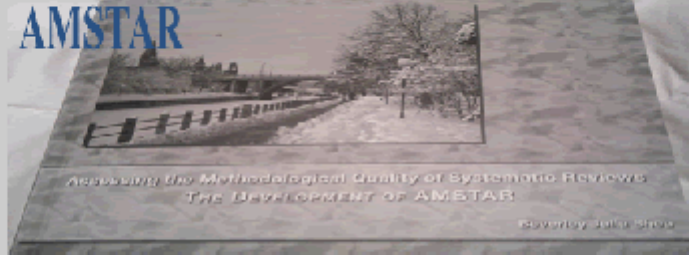
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes Yes Yes Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes

[https://amstar.ca/mascripts/Calc\\_Checklist.php](https://amstar.ca/mascripts/Calc_Checklist.php) 1/2



	Yes Yes Yes Yes Yes
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>	
<b>RCT</b>	Yes
<b>NRSI</b>	0
	Yes Yes
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>	Yes Yes
<b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>	
<b>RCT</b>	Yes
<b>NRSI</b>	0 Yes Yes Yes
<b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b>	Yes Yes
<b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b>	Yes Yes
<b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b>	Yes Yes
<b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>	No
<b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b>	Yes Yes
To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i> . 2017 Sep 21;358:j4008.	
<a href="#">&lt;&lt; Back</a>	
Copyright © 2017 AMSTAR All Rights Reserved	

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas na análise crítica, Trigo-Vicente (2018).



- [Home](#)
- [About Us](#)
- [Publications](#)
- [Checklist](#)
- [FAQs](#)
- [Contact Us](#)

### AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

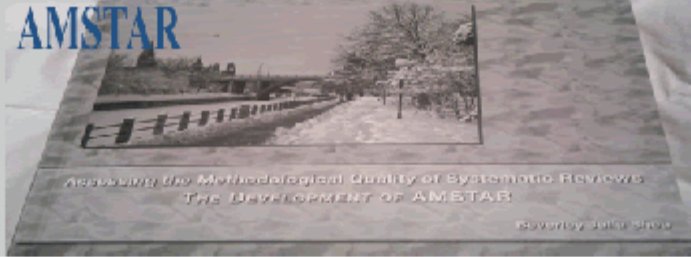
### Paschos, 2018 is a Moderate quality review

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>	Yes Yes Yes Yes Yes Yes
<b>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b>	No
<b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b>	No
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>	Yes  Yes Yes Yes Yes
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>	Yes Yes
<b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b>	Yes Yes
<b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b>	No
<b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b>	Yes



	Yes Yes Yes Yes Yes
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>	
<b>RCT</b>	Yes
<b>NRSI</b>	0
	Yes Yes
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>	Yes Yes
<b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>	
<b>RCT</b>	Yes
<b>NRSI</b>	0 Yes Yes Yes
<b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b>	No
<b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b>	Yes Yes
<b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b>	Yes Yes
<b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>	No
<b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b>	Yes Yes
To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i> . 2017 Sep 21;358:j4008.	
<a href="#">&lt;&lt; Back</a>	
Copyright © 2017 AMSTAR All Rights Reserved	

**Figura 3.** Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas na análise crítica, Paschos (2018).



- [Home](#)
- [About Us](#)
- [Publications](#)
- [Checklist](#)
- [FAQs](#)
- [Contact Us](#)


### AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

### Singh, 2020 is a Moderate quality review

- |  |  |
|--|--|
| 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?  | Yes<br>Yes<br>Yes<br>Yes<br>Yes<br>Yes |
| 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? | No                                     |
| 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?  | No                                     |
| 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?  | Yes<br><br>Yes<br>Yes<br>Yes<br>Yes    |
| 5. Did the review authors perform study selection in duplicate?  | Yes<br>Yes                             |
| 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?  | Yes<br>Yes                             |
| 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?   |  |
| 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?  | No                                     |



AMSTAR  
Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews  
THE DEVELOPMENT OF AMSTAR  
Cover by Jada Shea

[Home](#) [About Us](#) [Publications](#) [Checklist](#) [FAQs](#) [Contact Us](#)

**AMSTAR 2 Results**

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

---

**Singh, 2020 is a Moderate quality review**

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes  Yes Yes Yes Yes Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	No

[https://amstar.ca/manuscripts/Calc\\_Checklist.php](https://amstar.ca/manuscripts/Calc_Checklist.php) 1/2

Figura 4. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas na análise crítica, Singh (2020).



## Anexo 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante

**Quadro 8.** Termos utilizados na estratégia de busca do demandante.

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

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

**Quadro 9.** Estratégia de busca realizada pelo demandante.

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

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

## Anexo 2. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante

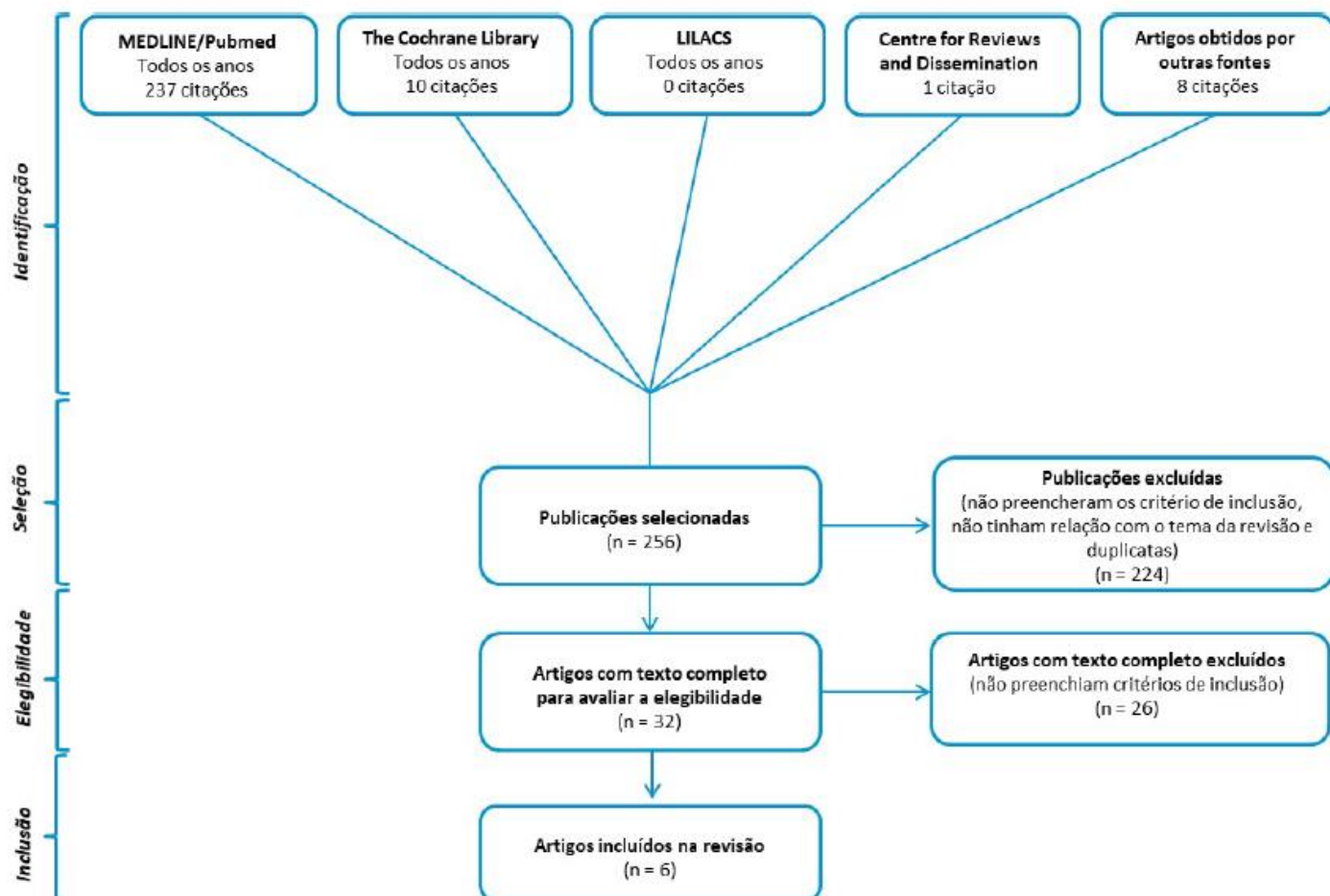
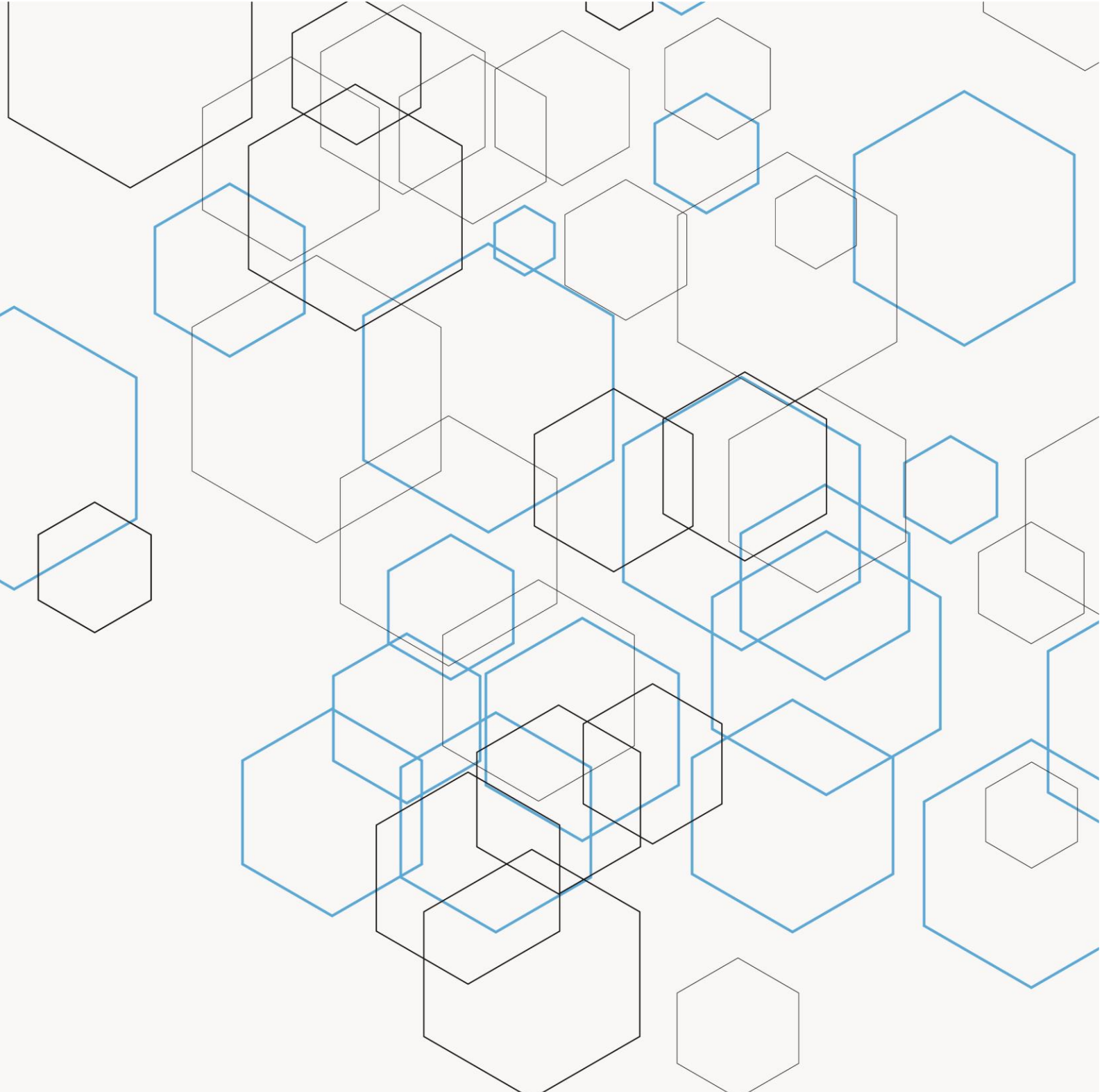


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de citrato de tofacitinibe em pacientes adultos com RCU.

### Quadro 10. Estudos incluídos para análise, pelo demandante.

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

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



**Conitec**  
Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL