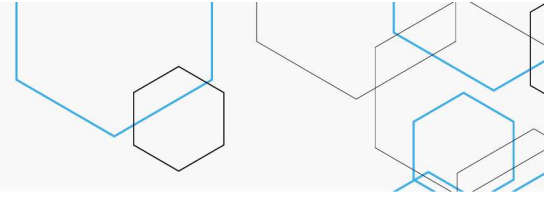


Citrato de tofacitinib para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento previo con fármacos sintéticos convencionales o biológicos



**Tecnología:** Citrato de tofacitinib (Xeljanz®).

**Indicación:** Tratamiento de inducción o mantenimiento de colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por su sigla en inglés).

**Demandante:** Pfizer.

**Introducción:** La Colitis Ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación de la mucosa del colon, que afecta el recto y una extensión variable del colon proximal al recto, acompañada de diarrea (sanguinolenta o no) de bajo volumen y alta frecuencia. Otros síntomas incluyen fiebre, pérdida de peso, anemia, alteraciones de laboratorio, dolor abdominal, entre otros. La enfermedad puede clasificarse según su gravedad (leve, moderada o grave) mediante la aplicación de un índice específico, lo que ayuda en el tratamiento. El tratamiento actualmente recomendado por el Sistema Único de Salud (SUS) es el uso de corticoides y aminosalicilatos.

**Pregunta:** ¿Citrato de tofacitinib es eficaz y seguro en el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los aminosalicilatos, corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina o fármacos biológicos anti-TNF?

**Evidencias científicas:** El demandante presentó seis estudios científicos y un metaanálisis de comparaciones indirectas de elaboración propia. En una nueva búsqueda realizada por la Secretaría Ejecutiva de Conitec se incluyó otro estudio de comparación indirecta. En total se analizaron: un estudio de tres ensayos clínicos (Sandborn, 2017), evaluados como con bajo riesgo de sesgo; dos revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas (Bonovas, 2018 y Trigo-Vicente, 2018); y dos estudios de análisis post hoc, calidad de vida (Panés, 2017) y seguridad (Sandborn, 2018); todos evaluados con un puntaje de calidad moderada de acuerdo con una herramienta específica. En pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave, el uso de tofacitinib en una dosis de 10 mg dos veces al día durante 8 semanas se asoció con remisión clínica en una proporción mayor de pacientes en comparación con el placebo, del 10% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,3 a 16,3) al 13% (IC del 95%: 8,1 a 17,9), con una diferencia estadísticamente significativa. En la fase de mantenimiento (52 semanas) también existió mayor remisión clínica que con placebo, tanto para los pacientes con dosis de tofacitinib de 5 mg como de 10 mg dos veces al día (diferencia del 23,2% [IC del 95%: 15,3 a 31,2%] y 29,5% [IC del 95%: 21,4 a 37,6%], respectivamente). Para el resultado de curación de la mucosa, una proporción mayor de pacientes con tofacitinib de 5 y 10 mg durante 8 semanas lograron curación en comparación con placebo (15,7% [ $p < 0,001$ ] y 16,8% [ $p < 0,001$ ], respectivamente). Esta diferencia siguió siendo estadísticamente significativa a la semana 52 (24,2 [ $p < 0,001$ ] y 32,6 [ $p < 0,001$ ], respectivamente). Se logró la interrupción del uso de corticoides en el 35,4% del grupo tofacitinib de 5 mg, en el 47,3% del grupo tofacitinib de 10 mg y en el 5,1% del grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa. El uso de tofacitinib se asoció con una mejora en la calidad de vida. Entre los estudios de comparación indirecta evaluados, los tratamientos con infliximab y vedolizumab mostraron mejores resultados en comparación con otros biológicos o no fueron diferentes de tofacitinib para el resultado de remisión clínica a la semana 8. En relación a la seguridad, tofacitinib fue similar al placebo en la fase de inducción para los eventos adversos más frecuentes como nasofaringitis, artralgia y dolor de cabeza. Sin embargo, en los estudios se han informado eventos



adversos como infecciones graves (apendicitis, absceso anal), infecciones oportunistas (herpes zoster y *Clostridium difficile*), perforación gastrointestinal, eventos cardiovasculares y cánceres.

**Evaluación económica:** El demandante presentó un Análisis de Minimización de Costos (AMC) basado en la premisa de que tofacitinib no es diferente de los biológicos. En general, el AMC tuvo algunas limitaciones en su desempeño como el cálculo de los viales de infliximab, la dosificación de uno de los comparadores (golimumab) y no tomar en cuenta los costos de administración. Demostró que el costo del tratamiento con infliximab y vedolizumab en comparación con tofacitinib fue 35% y 67% mayor, respectivamente, en el primer año, y 25% y 61% mayor en los próximos años. Sin embargo, después del análisis de las evidencias científicas, se consideró que el análisis de costo-efectividad sería el más adecuado para la evaluación económica.

**Análisis de impacto presupuestario:** Se desarrollaron varios escenarios con una variedad de medicamentos de comparación y participación de mercado de los medicamentos. En dos escenarios se compararon tofacitinib, infliximab y vedolizumab variando la participación de mercado. En el escenario de mayor participación de infliximab, el impacto de la incorporación de tofacitinib resultaría en un ahorro de R\$ 10,1 millones en el primer año y R\$ 95,6 millones en cinco años, y en el escenario de mayor participación de vedolizumab, el ahorro sería de R\$ 12,73 millones en el primer año y R\$ 124,24 millones en cinco años. Dado que la estimación poblacional realizada por el demandante fue diferente a la presentada en un informe de Conitec publicado recientemente para el tratamiento de CU, también se incluyeron escenarios considerando esta población.

**Recomendaciones internacionales:** El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE por su sigla en inglés), la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH por su sigla en inglés) y el Consorcio de Medicamentos de Escocia (SMC por su sigla en inglés) recomendaron tofacitinib para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave cuando no se puede tolerar la terapia convencional (aminosalicilatos, corticosteroides o tiopurinas) o un agente biológico (infliximab, adalimumab y golimumab o vedolizumab) o la enfermedad ha respondido inadecuadamente o ha perdido la respuesta al tratamiento.

**Escaneo del horizonte tecnológico:** Se realizaron búsquedas estructuradas en las bases de datos ClinicalTrials.gov y Cortellis™ para identificar medicamentos potenciales para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticoides, azatioprina, mercaptopurina o anti-TNF. Se identificaron 11 medicamentos potenciales.

**Consideraciones:** La evidencia científica encontrada consiste en ensayos controlados aleatorios y comparaciones indirectas, evaluados como de calidad alta a moderada, a pesar de algunas limitaciones señaladas. Los ensayos clínicos evaluaron tofacitinib solo en comparación con placebo, es decir, no se encontró una comparación directa. Los estudios mostraron que tofacitinib fue superior al placebo en los resultados evaluados y, en la comparación indirecta, tuvo una mejor respuesta en la fase de mantenimiento en comparación con los biológicos, por lo que se justificaría realizar el análisis de costo-efectividad. Sin embargo, el demandante presentó un análisis de minimización de costos, en el que tofacitinib en comparación con los biológicos tuvo el costo más bajo. En el análisis de impacto presupuestario se desarrollaron varios escenarios variando los comparadores, la participación de mercado y la población, y en todos ellos la incorporación de tofacitinib generaría ahorros tanto en el primer año como en cinco años. Pese a los ahorros estimados, de los estudios analizados se desprende que infliximab es superior como terapia de inducción y tofacitinib es similar a los biológicos en el



**Recomendación inicial:** Conitec, en su reunión celebrada el 4 de diciembre de 2019, recomendó la no incorporación de tofacitinib en el ámbito del SUS para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento previo con fármacos sintéticos convencionales o biológicos, debido a la incertidumbre sobre su eficacia y seguridad.

**Consulta pública:** La consulta pública N° 83/2019 se llevó a cabo del 2 al 21 de enero de 2020. Se recibieron 272 contribuciones, de las cuales 31 eran contribuciones técnico-científicas y 241 contribuciones de experiencia u opinión de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales sanitarios o personas interesadas en el tema. La mayoría estuvo en desacuerdo con la recomendación preliminar de Conitec y los principales argumentos fueron: la eficacia clínica y seguridad de tofacitinib, el mantenimiento de la remisión y la mejoría endoscópica (cicatrización), destacando que tofacitinib es un medicamento sintético y oral, mientras que los comparadores son biológicos e inyectables, y además es una opción cuando falla el tratamiento previo. El demandante contribuyó a la consulta pública y recalculó la dosificación y la cantidad necesaria de tofacitinib para el primer año y los próximos años de tratamiento, aplicando estas nuevas estimaciones en la evaluación económica y en el impacto presupuestario. En general, las contribuciones recibidas se consideraron importantes para complementar el informe, especialmente experiencias con el uso de medicamentos por parte de profesionales o pacientes.

**Recomendación final:** Los miembros de Conitec presentes en la 88ª Reunión Ordinaria, el 7 de julio de 2020, decidieron por unanimidad no recomendar la incorporación de tofacitinib para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento previo con fármacos sintéticos, en el ámbito del SUS. Después del análisis de las contribuciones recibidas a la consulta pública, los miembros del Plenario de Conitec consideraron que, si bien el costo del tratamiento con tofacitinib podría llevar a una importante reducción en los costos de administración y almacenamiento, los tratamientos con infliximab y vedolizumab mostraron resultados estadísticamente superiores o no fueron diferentes de tofacitinib para el resultado de remisión clínica a la semana 8. Además, no se presentó nueva evidencia científica que pudiera cambiar la recomendación preliminar, que se basó principalmente en la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib en comparación con otras opciones disponibles en el SUS y en el tipo de análisis económico presentado por el demandante considerado inadecuado, puesto que los medicamentos comparados no tenían una eficacia similar que justificaría un análisis de minimización de costos. El Registro de Deliberación N° 530/2020 fue firmado.

**Decisión:** No incorporar citrato de tofacitinib para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento previo con fármacos sintéticos, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 22, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 149, sección 1, página 91, el 5 de agosto de 2020.

