



DOCUMENTO PRINCIPAL

DOCUMENTO PRINCIPAL

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

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

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do tofacitinibe (XELJANZ®) para tratamento da retocolite ulcerativa, submetido, pela Pfizer, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS – agosto de 2019.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	12
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	13
1.1 Introdução.....	13
1.2 Visão geral da doença	14
1.3 Epidemiologia.....	15
1.4 Manifestações clínicas e classificação.....	15
1.5 Impacto da doença.....	18
1.6 Diagnóstico.....	19
1.7 Tratamento.....	20
1.8 Necessidades médicas não atendidas.....	23
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	26
2.1 Indicação	26
2.2 Posologia e modo de administração	27
2.3 Mecanismo de ação	27
3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	28
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	30
4.1 Questão do Estudo	30
4.2 Estratégia de busca	31
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	33
4.4 Critérios de qualidade	34
4.5 Resultados da busca realizada	34
4.6 Análise da qualidade da evidência	60
4.7 Outras evidências científicas	66
5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....	77
6 METANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA.....	78
6.1 Objetivo	78
6.2 Método.....	78
6.3 Resultados	80

7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DOS SUS	91
7.1	Objetivo	91
7.2	População-alvo	91
7.3	Horizonte temporal	91
7.4	Perspectiva	91
7.5	Intervenção e comparadores	91
7.6	Taxa de desconto	92
7.7	Desfechos	92
7.8	Modelo econômico	92
7.9	Uso de recursos e custos	93
7.10	Resultados	95
7.11	Análise de sensibilidade univariada	96
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	98
8.1	População elegível	98
8.2	Participação de mercado	100
8.3	Custo de tratamento	102
8.4	Resultados da análise do impacto orçamentário	102
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	117
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	118
	ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	122
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	123

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica e idiopática, (2, 3) cuja principal característica é a inflamação recorrente da mucosa do cólon, se iniciando no reto, podendo se estender pelos demais segmentos do órgão. (1) Geralmente, a idade do início da RCU é entre 30 e 40 anos, com um segundo pico menor, de indivíduos diagnosticados entre os 50 e os 70 anos. A incidência é semelhante entre homens e mulheres. (4, 5) No Brasil, estudo epidemiológico encontrou prevalência e incidência que variaram entre 24,1 a 28,3 casos por 100.000 habitantes e 5,3 a 7,16 novos casos por 100.000 habitantes, respectivamente. (23, 24) O objetivo do tratamento é a indução e remissão clínica e endoscópica da doença, (1) sendo que, atualmente, o SUS oferece somente medicamentos sintéticos para tratamento deste agravo. Considerando que há necessidade médica ainda não atendida, o Ministério da Saúde, por meio da CONITEC, está em processo de avaliação da incorporação de determinados medicamentos biológicos para tratamento dessa condição clínica, cuja análise preliminar foi submetida em consulta pública em julho de 2019 (CP nº 44, de 30 de julho de 2019). (11) No âmbito desta discussão e considerando todo o seu desenvolvimento tecnológico, a Pfizer apresenta, neste documento, as informações técnico-científicas e econômicas do tofacitinibe, com vistas a sua avaliação de incorporação no SUS.

Tecnologia: O citrato de tofacitinibe é indicado para o tratamento de indução e manutenção de pacientes adultos com RCU ativa moderada ou grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). (54) Deve ser administrado por via oral, com dose recomendada de 10 mg duas vezes por dia para indução, por pelo menos oito semanas, e 5 mg duas vezes ao dia para tratamento de manutenção.

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

Pergunta: Citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) é eficaz e seguro para o tratamento da RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a aminosalicilatos, corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF?

Busca e análise das evidências científicas: Dois revisores realizaram buscas até 2 de agosto de 2019 nas principais bases de dados eletrônicas, utilizando os descritores apropriados para cada base, com vistas a localizar estudos que respondessem à pergunta de pesquisa, que foi estruturada na forma PICO. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras ferramentas online. Foram buscadas metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliaram os pacientes com as características definidas na estrutura PICO. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. A qualidade de todos os estudos incluídos foi avaliada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do (MS).

Síntese das informações clínicas (evidências): Foram incluídos resultados de quatro estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da RCU moderada a grave comparado com placebo (47-50) e duas metanálises em rede para avaliação indireta com medicamentos biológicos. (51,52) Nos ensaios clínicos randomizados denominados OCTAVE, (47) o tofacitinibe apresentou maior eficácia que o placebo, tanto na fase de indução em 8 semanas quanto na fase de manutenção em 52 semanas, em todos os desfechos avaliados (remissão, resposta clínica e cicatrização da mucosa, sendo esses resultados sustentados até 52 semanas). As metanálises em rede (51,52) mostraram que a eficácia do tofacitinibe foi similar aos comparadores biológicos (adalimumabe, vedolizumabe, infliximabe e golimumabe) para os desfechos de eficácia (remissão clínica, resposta clínica e cicatrização de mucosa), tanto na terapia de indução quanto na manutenção. Além disso, o tofacitinibe 10mg 2x/dia apresentou superioridade estatística em relação ao adalimumabe para remissão clínica (OR: 8,75 [IC 95%: 1,27 a 60,36]) e cicatrização da mucosa (OR: 4,29 [IC 95%: 1,63 a 11,33]) na terapia de indução em pacientes em segunda linha de tratamento (pacientes previamente expostos a terapias anti-TNF). (51,52) Além disso, estes estudos concluíram que o tofacitinibe apresenta perfil de segurança similar ao placebo e similar aos biológicos. (47-52) Todos os estudos incluídos foram considerados de alta qualidade metodológica, após a aplicação dos instrumentos de qualidade recomendados pela CONITEC.

Síntese da metanálise indireta: Como não há estudos de comparação direta entre citrato de tofacitinibe e os medicamentos biológicos que estão em processo de análise de incorporação pela CONITEC (adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe) para tratamento da RCU moderada a grave, foi desenvolvida uma metanálise de comparação indireta, tanto para pacientes naïves, previamente tratados ou independente da exposição prévia a anti-TNF. Pelos

parâmetros e desfechos avaliados, tofacitinibe mostrou ser superior ao adalimumabe e equivalente ao infliximabe, golimumabe e vedolizumabe.

Síntese das informações econômicas: Considerando-se os resultados da metanálise indireta, realizou-se uma análise de custo-minimização, cujos resultados favoreceram o tratamento com citrato de tofacitinibe quando comparado aos medicamentos biológicos adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe. Como resultados principais, verificou-se que o tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento direto por paciente por ano, entre todos os biológicos em discussão para esta indicação terapêutica. No ano 1, essas diferenças variaram de R\$ 1.580,20 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 25.292,88 (em relação ao vedolizumabe) já incluindo as doses de indução e manutenção. Ao considerar os demais anos, que correspondem ao tratamento de manutenção, a diferença nos custos de tratamento por paciente por ano variaram de R\$ 1.369,51 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 19.275,45 (em relação ao golimumabe). Na análise de impacto orçamentário, os resultados mostraram que a incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento da RCU pode gerar uma economia entre R\$ 95,63 milhões a R\$ 124,24 milhões, em cinco anos, dependendo dos diferentes cenários utilizados.

Considerações finais: A Pfizer acredita que o citrato de tofacitinibe pode contribuir para aperfeiçoar as ações do SUS e reduzir a lacuna ainda existente em relação ao tratamento da RCU moderada a grave, especialmente neste momento de discussão de possíveis incorporações de novas tecnologias para o tratamento deste agravo. Com base nos achados previamente descritos e, comparando-se com as informações submetidas em consulta pública pela CONITEC em julho de 2019, (11) pode-se concluir que o citrato de tofacitinibe é superior ao placebo e ao adalimumabe e tão eficaz e seguro quanto os medicamentos biológicos recomendados para a incorporação pela CONITEC para tratamento da RCU. Além disso, a incorporação do citrato de tofacitinibe representará economia significativa para o orçamento do Ministério da Saúde, proporcionando maior comodidade posológica aos pacientes (por ser de uso oral) (53) e maior facilidade do ponto de vista logístico, por ser um medicamento sintético e inovador.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

6-MP	6 mercaptopurina
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
AZA	Azatioprina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CYP	Citocromo
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEDIIB	Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IC	Intervalo de confiança
IV	Intravenosa
JAK	Janus quinase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEI	Manifestações extraintestinais
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCU	Retocolite ulcerativa
RS	Revisão sistemática
SC	Subcutânea
SF-36v2	<i>Short Form-36v2® Health Survey</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Taxa de incidência
TNF	Fator de necrose tumoral
TYK	Tirosina quinase

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Média e desvio padrão dos escores corrigidos de acordo com os domínios do IBDQ em pacientes com retocolite ulcerativa. Adaptado de Vivan <i>et al</i> , 2017. (44)	19
Tabela 2.	Características do tofacitinibe, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (54).....	26
Tabela 3.	Questão estruturada no formato PICO.....	30
Tabela 4.	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.	32
Tabela 5.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO	33
Tabela 6.	Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	35
Tabela 7.	Exposição e falha a tratamentos prévios no <i>baseline</i> no estudo conduzido por Sandborn et al., 2017. (48)	38
Tabela 8.	Desfechos e resultados de eficácia do tofacitinibe a partir dos estudos OCTAVE <i>Induction</i> 1 e 2 conduzidos por Sandborn et al., 2017. (48).....	41
Tabela 9.	Desfechos e resultados de eficácia do tofacitinibe a partir do estudo OCTAVE <i>Sustain</i> conduzido por Sandborn et al., 2017. (48)	43
Tabela 10.	Desfechos e resultados de segurança do tofacitinibe a partir dos estudos conduzidos por Sandborn et al., 2017. (48).....	45
Tabela 11.	Variação do IBDQ nas semanas 8 e 52 de acordo com o uso de anti-TNF. Panés, 2017. (49).....	46
Tabela 12.	Proporções de EAs de interesse especial na coorte de indução. Sandborn et al., 2019. (51).....	51
Tabela 13.	Taxas de incidência de eventos adversos de interesse especial na coorte de manutenção e na coorte total a partir dos resultados do estudo conduzido por Sandborn, 2019. (51)	52
Tabela 14.	Comparação indireta ajustada para desfechos de eficácia e segurança a partir da metanálise em rede desenvolvida por Bonovas et al., 2018. (52) (adaptado).....	55
Tabela 15.	Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa para terapia de indução com biológicos em primeira linha de acordo com a metanálise indireta desenvolvida por Singh et al., 2018. (53) (adaptado)	57
Tabela 16.	Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa para terapia de indução com biológicos em segunda linha. Adaptado de Singh, 2018. (53)	58

Tabela 17.	Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa para terapia de manutenção. Adaptado de Singh et al., 2018. (53).....	59
Tabela 18.	Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de segurança para terapia de manutenção com biológicos. Adaptado de Singh, 2018. (53).....	59
Tabela 19.	Classificação da qualidade das evidências, considerando os ensaios clínicos e as metanálises incluídas na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa.	60
Tabela 20.	Resumo dos estudos clínicos incluídos para análise da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.....	61
Tabela 21.	Resumo metanálises incluídas para análise da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.	64
Tabela 22.	Desfechos e resultados de eficácia, segundo a análise conduzida por Sands et al., 2016. (62).....	67
Tabela 23.	Desfechos e resultados de eficácia da subanálise conduzida por Dubinsky et al., 2018. (75).....	68
Tabela 24.	Desfechos e resultados de eficácia ¹ da subanálise reportados por Lichtenstein et al., 2018. (76).....	70
Tabela 25.	Desfechos e resultados de eficácia do tofacitinibe segundo a análise de Feagan et al., 2018. (77)	72
Tabela 26.	Desfechos e resultados de eficácia e segurança de acordo com a análise de Panés et al., 2018. (78).....	73
Tabela 27.	Definição dos desfechos incluídos na metanálise indireta dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.	79
Tabela 28.	Estudos incluídos para pacientes <i>naïves</i> ao tratamento com anti-TNF: Remissão clínica em 8 semanas.	80
Tabela 29.	Estudos incluídos para pacientes <i>naïves</i> ao tratamento com anti-TNF: Resposta clínica em 8 semanas.	80
Tabela 30.	Estudos incluídos para pacientes previamente tratado com anti-TNF: Remissão clínica em 8 semanas.	81
Tabela 31.	Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Remissão clínica em 8 semanas.	81
Tabela 32.	Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Remissão clínica em 52 semanas.	81
Tabela 33.	Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 8 semanas.	82

Tabela 34.	Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 52 semanas.....	82
Tabela 35.	Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes <i>naïves</i> ao tratamento com anti-TNF.....	90
Tabela 36.	Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes com ou sem exposição a anti-TNF.....	90
Tabela 37.	Posologia e custo unitário do tofacitinibe e seus comparadores.....	94
Tabela 38.	Custo de tratamento por paciente da retocolite ulcerativa com tofacitinibe e os medicamentos biológicos comparadores.....	95
Tabela 39.	Diferença no custo anual por paciente no tratamento da retocolite ulcerativa entre tofacitinibe e os medicamentos biológicos comparadores.....	96
Tabela 40.	Diferença no custo anual por paciente da retocolite ulcerativa entre tofacitinibe e os medicamentos biológicos comparadores.....	96
Tabela 41.	Paciente com retocolite ulcerativa elegíveis ao tratamento com medicamentos biológicos ou tofacitinibe.....	99
Tabela 42.	Participação de mercado público dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário referência – Cenário 1.....	100
Tabela 43.	Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário projetado – Cenário 1.....	100
Tabela 44.	Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário de referência – Cenário 2.....	101
Tabela 45.	Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário projetado – Cenário 2.....	101
Tabela 46.	Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário de referência – Cenário 3.....	102
Tabela 47.	Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário projetado – Cenário 3.....	102
Tabela 48.	Análise do impacto orçamentário (Cenário 1) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.....	103
Tabela 49.	Análise do impacto orçamentário (Cenário 2) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.....	104
Tabela 50.	Análise do impacto orçamentário (Cenário 3) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.....	104

Tabela 51.	Análise adicional do impacto orçamentário (Cenário 1) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos em discussão pelo Ministério da Saúde para os pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.	105
Tabela 52.	Análise adicional do impacto orçamentário (Cenário 2) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos em discussão pelo Ministério da Saúde para os pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.	105
Tabela 53.	Análise adicional do impacto orçamentário (Cenário 3) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos em discussão pelo Ministério da Saúde para os pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.	106
Tabela 54.	Resultado da avaliação da qualidade dos estudos clínicos randomizados incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.	118
Tabela 55.	Resultado da avaliação da qualidade das metanálises indiretas incluídas na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.	120
Tabela 56.	Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.	123

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de tofacitinibe em pacientes adultos com RCU.....	35
Figura 2.	Análise de subgrupos em oito semanas a partir do estudo conduzido por Sandborn et al., 2017. (48).....	39
Figura 3.	Variação média dos mínimos quadrados a partir do <i>baseline</i> para o IBDQ (a) OCTAVE <i>Induction 1</i> na semana oito, (b) OCTAVE <i>Induction 2</i> na semana oito, e (c) OCTAVE <i>Sustain</i> nas semanas 24 e 52. Panés, 2017. (49)	47
Figura 4.	Variação média dos mínimos quadrados a partir do <i>baseline</i> para os componentes físico e mental do SF-36v2 para os estudos (a) OCTAVE <i>Induction 1</i> na semana oito, (b) OCTAVE <i>Induction 2</i> na semana oito, e (c) OCTAVE <i>Sustain</i> nas semanas 24 e 52. Panés, 2017. (49)	48
Figura 5.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes <i>naïves</i> a anti-TNF, remissão clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.....	83
Figura 6.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes <i>naïves</i> a anti-TNF, resposta clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.....	84
Figura 7.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes previamente tratados com anti-TNF, Remissão clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.	85
Figura 8.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF, remissão clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.	86
Figura 9.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF, remissão clínica em 52 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.	87
Figura 10.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 8 semanas.....	88
Figura 11.	Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 52 semanas.....	89

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

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

Dada a sua importância no cenário de saúde pública no país, o Ministério da Saúde elaborou as respectivas recomendações clínicas para esse agravo, por meio de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) específico para a RCU. O mais recente PCDT, publicado em 4 de novembro de 2002 por meio da Portaria SAS/MS nº 861 apresenta as orientações gerais sobre o diagnóstico, tratamento, monitoramento e organização da rede SUS para o cuidado desses pacientes. Segundo o referido PCDT o tratamento da doença contempla apenas o tratamento convencional com aminossalicilatos (sulfasalazina e mesalazina), corticoides (hidrocortisona e prednisona) e imunossuppressores (azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP] e ciclosporina). (3)

Dados da literatura demonstram que entre 20 a 40% dos pacientes com RCU não respondem ao tratamento com as terapias disponíveis no SUS, criando assim, uma lacuna terapêutica relevante (7-10) e uma necessidade médica não atendida, como registrada pela própria CONITEC em sua consulta pública vigente sobre o tema¹. (11)

Nesse contexto, no seu portfólio de medicamentos inovadores, após intensas pesquisas científicas, a Pfizer desenvolveu e registrou o citrato de tofacitinibe (Xeljanz®), inicialmente para tratamento da artrite reumatoide e artrite psoriásica, sendo o primeiro medicamento modificador do curso da doença (MMCD) alvo específico pertencente à classe dos

¹ A Consulta pública nº 44, de 30 de julho de 2019 informa que *“a sociedade identifica uma necessidade em saúde ainda não atendida pelo PCDT para retocolite ulcerativa vigente, caracterizada pelos pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância aos medicamentos convencionais. Além disso, dificuldades relacionadas à gestão da assistência farmacêutica refletem em acesso heterogêneo às terapias já incorporadas.”* Por isso, a partir da demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, a CONITEC está em processo de avaliação da incorporação dos medicamentos biológicos para RCU.

inibidores da família de enzimas denominadas Janus-quinase (JAK). (10) Paralelamente, foram conduzidos novos estudos clínicos específicos para a indicação do medicamento no tratamento, também, da RCU, cujos principais resultados estão apresentados neste documento técnico-científico. O resultado desses estudos clínicos adicionais culminou com o registro do citrato de tofacitinibe pelo FDA, EMA e ANVISA. (12-14)

Assim, neste documento são apresentadas e discutidas as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do tofacitinibe no tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF, e as respectivas avaliações econômicas (análise de custo-minimização e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS. Esse conjunto de informações tem o objetivo de contribuir com a CONITEC na discussão atual sobre a incorporação dos medicamentos biológicos para este agravo, permitindo que a incorporação do citrato de tofacitinibe (um medicamento sintético e inovador) possa ser realizada e finalizada antes da publicação do novo PCDT para RCU.²

1.2 Visão geral da doença

Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo utilizado para designar um grupo de enfermidades caracterizadas pela ocorrência de processo inflamatório crônico no sistema gastrointestinal, com caráter recidivante. As principais doenças que constituem esse grupo são a RCU e a doença de Crohn (DC). (15, 16)

A RCU é uma doença idiopática, que passa por períodos de remissão e exacerbação, (4, 5) cuja principal característica é a inflamação recorrente da mucosa do cólon. Esta doença atinge o reto e pode acometer também porções proximais do cólon. O acometimento é quase sempre de forma contínua, ou seja, sem lacunas entre as porções afetadas. (3)

Geralmente, os primeiros sintomas têm início mais frequente em pacientes entre 30 e 40 anos; porém, indivíduos em qualquer idade podem ser diagnosticados com a doença. (1, 2) As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. (3)

² Considerou-se, neste contexto, que a possível incorporação de medicamentos biológicos para RCU, como deliberado preliminarmente pela CONITEC (Consulta pública nº 44, de 30 de julho de 2019), (11) demandará a revisão e publicação de novo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

1.3 Epidemiologia

A RCU é uma doença com incidência e prevalência variáveis de acordo com a região do mundo. Dados coletados entre 1990 e 2016 indicam que a prevalência de RCU foi maior na Europa (505 casos/100.000 habitantes na Noruega) e na América do Norte (286 casos/100.000 habitantes nos Estados Unidos). De fato, esta doença possui menor prevalência em países em desenvolvimento. (17-20)

Apesar de apresentarem maior prevalência que os países em desenvolvimento, os países desenvolvidos da América do Norte e Europa Ocidental vem demonstrado estagnação ou redução no número de novos casos. Por outro lado, países da América Latina, Europa Oriental e Ásia vem apresentando aumento no número de casos. (18-20)

Na América Latina, entre 2000 e 2015, a prevalência foi estimada de 0,99 a 44,3 casos por 100.000 habitantes e a incidência apresentou uma variação de 0,74 a 6,76 novos casos por 100.000 pessoas-ano. (21)

Especificamente para o Brasil, dados coletados entre 2012 e 2015 nos estados de São Paulo e Espírito Santo indicam que a prevalência de RCU pode variar entre 24,1 a 28,3 casos por 100.000 habitantes. Nos mesmos estudos, a incidência de RCU variou de 5,3 a 7,16 novos casos por 100.000 habitantes por ano. (22, 23)

1.4 Manifestações clínicas e classificação

A RCU pode ser considerada uma doença dinâmica e progressiva, cursando com períodos de atividade e remissão. (4, 5, 24, 25) A diarreia sanguinolenta é o sintoma clínico característico mais frequentemente observado na RCU. Além desse sintoma, muitos pacientes apresentam urgência retal e tenesmo (sensação constante e dolorosa para defecar, acometendo a região anal). (4) Os pacientes com RCU extensiva e retocolite do lado esquerdo podem ainda apresentar dor abdominal, febre, mal-estar, perda de peso, úlceras nas mucosas, sangramento retal e diarreia, dependendo da extensão e gravidade da doença. (26-28) Peritonite, megacólon tóxico e hemorragia grave são complicações agudas da RCU. Já neoplasias malignas e displasia epitelial são complicações crônicas. (26)

A primeira classificação qualitativa da atividade da colite ulcerativa foi introduzida por Truelove e Witts, em 1995, (29) usando seis critérios como base: temperatura corporal,

frequência de pulso, nível de hemoglobina, velocidade de hemossedimentação (VHS) e número de evacuações (Quadro 1). A atividade da doença foi categorizada como leve, moderada ou grave, de modo que mudanças consideráveis poderiam ocorrer na atividade da doença sem mudança na categoria.

Quadro 1. Classificação de Truelove e Witts de gravidade da retocolite ulcerativa. (29)

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

A RCU pode ser classificada de acordo com a extensão da inflamação colorretal e conforme a gravidade dos sintomas, sendo descrita pelo sistema de Montreal (Quadro 2). (30) Esse sistema de classificação de três níveis é utilizado na avaliação do prognóstico, na orientação ao paciente e na definição do tratamento. (31) A identificação de pacientes com doença de evolução mais grave é extremamente relevante para o início precoce do tratamento e redução da mortalidade e complicações. (18)

Quadro 2. Classificação de Montreal da extensão e gravidade da RCU. Silverberg, 2005 e Ford, 2013. (30, 31)

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

RCU: retocolite ulcerativa

Do ponto de vista topográfico, 30 a 60% dos pacientes com colite ulcerativa apresentam proctite, 16 a 45% colite do lado esquerdo e 14 a 35% apresentam pancolite extensiva em estudos populacionais. A RCU é uma doença grave, que pode progredir proximalmente em 10 a 19% dos casos após 5 anos, e em até 28% dos pacientes aos 10 anos. (17)

Outra classificação utilizada é o escore Mayo (do inglês, *Mayo Score*), que possui uma pontuação que avalia a gravidade da RCU. Proposta primeiramente por Schroeder *et al.*, 1987, (32) é uma escala combinada endoscópica e clínica, composta de subpontuações divididas em quatro categorias, incluindo frequência das evacuações, sangramento retal, achados de retossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia, e avaliação global pelo médico. A soma da pontuação total varia de 0 a 12, conforme apresentado no Quadro 3. (32) Segundo esta classificação, escores entre 0 a 2 pontos tem-se RCU de gravidade normal a remissão; 2 a 5 RCU com gravidade leve e 6 a 12 RCU moderada a grave.

Quadro 3. Escore de Mayo para avaliação da retocolite ulcerativa. (32)

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

Manifestações extraintestinais

As manifestações da RCU não estão restritas ao cólon e reto, sendo que pacientes com esta doença podem apresentar manifestações extraintestinais (MEI); portanto, com acometimento de outros órgãos. (18) As MEIs podem acometer uma proporção variável de pacientes, de acordo com a população doente, região geográfica, extensão e duração da doença. (18, 33, 34) Sabe-se, ainda, que as MEIs estão associadas a um pior prognóstico e maior extensão da doença. (18)

Dada a ampla variedade de MEIs, elas podem ser divididas em três grupos: manifestações reativas, que ocorrem ou não com a atividade da doença (artralgias, artrites,

eritema nodoso, pioderma gangrenoso, colangite esclerosante primária, uveíte, espondiloartropatias, e menos comumente, episclerite, esclerite), manifestações que ocorrem devido à predisposição do paciente (colelitíase, uropatia obstrutiva e nefrolitíase), e manifestações sem relação com as categorias anteriores (eventos tromboembólicos, osteopatia e amiloidose). Há ainda uma outra categoria relacionada a complicações devido ao tratamento, como psoríase paradoxal oriunda da terapia com anti-TNF. (33, 35)

1.5 Impacto da doença

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

A carga econômica total da colite ulcerativa foi estimada em 8,1 a 14,9 bilhões de dólares nos Estados Unidos (EUA) e de 12,5 a 29,1 bilhões na Europa, anualmente. (37) Um estudo realizado nos EUA, conduzido por Kappelman *et al.*, 2008, (38) analisou dados de custos diretos entre os anos de 2003 e 2004 para os pacientes com colite ulcerativa. As porcentagens de gastos com serviço ambulatorial, medicamentos, internação e internação por cirurgia com esses pacientes foram de 34,9%, 27,5%, 21,7% e 15,9%, respectivamente.

No Brasil, estima-se que a média de absenteísmo em pacientes com RCU foi de 305,3 dias no período entre 2010 e 2014, sendo que o total de benefícios pagos durante este período foi de, aproximadamente, USD 38.916,70. (39)

Por afetar pacientes em idade produtiva e possuir curso incerto e crônico, a RCU afeta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes. (40) Comparado a pacientes saudáveis, a QVRS e a satisfação geral dos pacientes estão comprometidas naqueles acometidos com a RCU, isto é, além do curso da doença, dos sintomas, da fadiga, dos distúrbios do sono e das dificuldades de conduzir tarefas rotineiras e de lazer, o tratamento prescrito também afeta negativamente a QVRS, com um agravante de que muitos pacientes se preocupam com a necessidade de cirurgia ou com o potencial desenvolvimento de neoplasias malignas. (41)

Lönnfors et al., em 2014, (42) conduziram um estudo com voluntários de diversos países da Europa para sistematizar e avaliar dados relacionados à QVRS em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Por exemplo, os autores verificaram que 35% dos pacientes que responderam ao questionário de qualidade de vida reportaram que a DII os privou de se relacionarem intimamente e que 40% dos respondedores, frequentemente, sentem que a dor gerada pela DII interferiu na qualidade do sono.

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

Tabela 1. Média e desvio padrão dos escores corrigidos de acordo com os domínios do IBDQ em pacientes com retocolite ulcerativa. Adaptado de Vivan *et al*, 2017. (43)

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

IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; RCU Retocolite ulcerativa

Em outro estudo conduzido no Brasil, pacientes ambulatoriais apresentaram bons resultados para o desfecho de QVRS, exceto quando a doença estava ativa. Nestes casos, observou-se redução da QVRS e índices aumentados de ansiedade em torno de 76% dos pacientes, e depressão, em 80% dos pacientes. (44)

1.6 Diagnóstico

De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde para RCU, (3) o diagnóstico da doença é realizado por meio da avaliação do histórico clínico do paciente, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos. Como a abordagem terapêutica para RCU é realizada de acordo com a extensão da doença, o PCDT recomenda a avaliação da intensidade dos sintomas pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts, 1995, (29) além de uma retossigmoidoscopia flexível para definir as porções acometidas.

O consenso da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) publicado em 2017, sinaliza que não há um padrão ouro para o diagnóstico da RCU, sendo estabelecido por parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagem e endoscópicos, inclusive histopatológico. É importante ainda excluir causas infecciosas e repetir a endoscopia com histopatologia após um intervalo, caso houver dúvidas sobre o diagnóstico. (5)

A investigação inicial da RCU deve incluir, ainda, contagem sanguínea completa, avaliação de eletrólitos, função renal e hepática, níveis de ferro, vitamina D, proteína C reativa, e calprotectina fecal. Nesta etapa, a diarreia por infecção de *Clostridium difficile* deve ser excluída por meio de testes microbiológicos. (5) Cabe ressaltar, dessa maneira, a complexidade do diagnóstico da RCU e a importância do diagnóstico diferencial para o direcionamento do correto tratamento. (17)

1.7 Tratamento

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, (3)

De acordo o atual PCDT do Ministério da Saúde de novembro de 2002, (3) o tratamento da RCU tem como objetivo a remissão dos sintomas, a manutenção da remissão por pelo menos seis meses nos pacientes com doença ativa e a prevenção de recorrência naqueles em remissão. Para tal, são indicados como tratamento, os aminossalicilatos, corticóides e imunossupressores (Quadro 4).

Quadro 4. Medicamentos indicados no PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da retocolite ulcerativa. (3)

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

A presente versão do PCDT não considera medicamentos biológicos e nem os medicamentos sintéticos alvo-específicos, como o tofacitinibe. No entanto, entendendo que há

uma necessidade médica não atendida (ver nota de rodapé nº 1), a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC) disponibilizou, para consulta pública, sua análise sobre o uso dos biológicos no tratamento da RCU moderada a grave, com recomendação preliminar pela incorporação do vedolizumabe e infliximabe. (11) Portanto, possivelmente, novas formas de tratamento poderão compor o arsenal terapêutico do Ministério da Saúde para esta indicação.

O tratamento de pacientes com RCU que apresentam proctite leve a moderada contempla o uso de mesalazina (sупositório, 1 g por dia) durante o período de doença aguda. Já pacientes com proctossigmoidite leve a moderada devem receber mesalazina na forma farmacêutica enema (1 g por dia). Pacientes que não toleram ou não possuem condições de adesão à terapia por via retal devem receber o tratamento para pancolite e colite esquerda com sulfasalazina (500 mg por dia, via oral). Os pacientes que apresentarem reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso (EA) grave com o uso de sulfasalazina podem utilizar mesalazina (800mg, a cada seis horas, via oral).

Pacientes com RCU leve a moderada sem resposta ao tratamento descrito anteriormente e aqueles com doença grave devem receber tratamento hospitalar com hidrocortisona (100 mg, via intravenosa a cada oito horas por sete a dez dias). Caso não haja melhora, o tratamento deve ser substituído pela ciclosporina (intravenosa) em centros especializados ou colectomia de urgência. Pacientes tratados com prednisona com resposta parcial, ou que não conseguem reduzir a dose sem recidiva, devem iniciar o uso de AZA (2 a 2,5 mg/kg/dia) ou 6-MP (1 a 1,5 mg/kg/dia). Os casos refratários devem ser tratados como doença grave.

Os pacientes com doença grave devem ser tratados com ciclosporina, por via intravenosa em centros especializados, ou com colectomia de urgência. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

Aqueles indivíduos com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção, enquanto os demais devem receber tratamento de manutenção por via oral, iniciando com sulfasalazina. Em pacientes com reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso (EA) grave ao uso da sulfasalazina, pode-se utilizar mesalazina (800 mg a cada 12 horas).

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), (45)

O Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), em seu consenso sobre tratamento da doença inflamatória intestinal, de 2010, recomenda que o tratamento da RCU seja feito com aminossalicilatos. (45) Para a escolha da melhor formulação, deve-se considerar a extensão da doença, enquanto que, para a necessidade de escalonamento dos medicamentos, a gravidade da doença deverá ser considerada.

O tratamento de escolha da proctite aguda deve ser feito com supositório na dose de 1 g/dia, por 4-6 semana, sendo os de mesalazina mais eficazes que o tratamento tópico com corticoide. Dessa forma, apenas os pacientes intolerantes ou refratários à mesalazina devem utilizar corticoides tópicos. O tratamento da proctossigmoidite deve ser feito, preferencialmente, com mesalazina na forma de enema. É recomendado a associação de aminossalicilatos por via oral ou mesmo corticoides sistêmicos em pacientes refratários. Recomenda-se tratamento de manutenção com mesalazina supositório (3 g/semana; 1 g, 3 vezes por semana). Essa terapia pode ser suspensa após um ano sem recidivas.

No caso da RCU do hemicólon esquerdo, o tratamento pode ser feito somente por via retal, com mesalazina na forma de enema. Entretanto, muitos pacientes necessitarão associar aminossalicilatos por via oral (>2-3 g/dia). Quando o sangramento permanecer por mais de duas semanas com o uso de aminossalicilatos, deve-se iniciar a prednisona. O tratamento de manutenção contempla aminossalicilatos (sulfasalazina ou mesalazina) em dose superior a 2,4 g/dia, por via oral, por tempo indeterminado.

Em geral, pacientes com pancolite (colite universal ou extensa) são considerados em estados mais graves e necessitando de tratamento por via oral, associados ao tratamento tópico. De forma similar aos pacientes com colite esquerda, o tratamento com prednisona deve ser iniciado no caso de sangramento, e se o mesmo permanecer por mais de 2 semanas após o início do tratamento com aminossalicilatos (>2-3 g/dia). Caso o paciente já faça uso de um aminossalicilato (sulfasalazina ou mesalazina) ou de imunossupressor, é indicada a introdução de corticoide. O tratamento de manutenção é indicado para todos os pacientes e consiste em aminossalicilato em dose superior a 2,4 g/dia.

Pacientes com RCU grave e fulminante apresentam risco real de morte e deverão receber tratamento intensivo em ambiente hospitalar. O tratamento de escolha para este grupo é o corticoide por via parenteral (ex.: hidrocortisona, 100 mg, 3-4 vezes/dia, intravenoso [IV]). Em casos fulminantes, com ou sem megacólon tóxico, a terapia de resgate pode ser feita com

ciclosporina IV ou infliximabe. A terapia de manutenção é indicada para todos os pacientes que receberam tratamento de resgate e obtiveram sucesso. Assim, eles devem receber aminossalicilato oral (sulfasalazina ou mesalazina), além do imunossupressor e/ou infliximabe (medicamento biológico da classe dos anti-TNF alfa).

Poucos pacientes com proctite inespecífica possuem gravidade desproporcional à extensão macroscópica da doença e necessitarão de medicamentos por via oral, incluindo os aminossalicilatos, corticoides sistêmicos, imunossupressores ou mesmo a terapia biológica. Se a duração dos sintomas alcançar mais de 4-8 semanas, mesmo com o uso de tratamento adequado, recomenda-se seguir para a terapia indicada para RCU extensa ou grave.

American College of Gastroenterology (ACG), (7)

Especificamente para RCU moderada a grave, o *American College of Gastroenterology* (ACG) (7) recomenda o uso de aminossalicilatos (em monoterapia para casos moderados), budesonida e corticosteroides sistêmicos para indução da remissão.

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

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

1.8 Necessidades médicas não atendidas

Dada a relevância do assunto e todos os seus impactos, tanto do ponto individual quanto para o sistema de saúde, a Pfizer reconhece o esforço do Ministério da Saúde em ampliar as discussões e possíveis incorporações de tecnologias para o tratamento da RCU no âmbito do

SUS. Contudo, além dos medicamentos biológicos que estão em processo atual de discussão e, considerando as evidências e os aspectos econômicos apresentados neste documento, a Pfizer entende que este é o momento oportuno, para também, discutir a possibilidade de incorporação do tofacitinibe para tratamento da RCU moderada a grave, tanto em pacientes não responsivos aos medicamentos sintéticos, quanto aos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF. Por isso, a empresa apresenta a proposta de incorporação do tofacitinibe, especificamente para tratamento deste agravo, visto que o medicamento já está incorporado no SUS para o tratamento da AR. (46)

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

- a) As evidências apresentadas neste documento (47-52) mostram que o tofacitinibe, em termos de eficácia e segurança, é superior ao placebo;
- b) A avaliação de comparação indireta (desenvolvida e apresentada neste documento) mostrou que o tofacitinibe apresenta eficácia superior quando comparado ao adalimumabe e equivalência de eficácia em relação aos demais medicamentos biológicos, tanto em pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNFs, quanto aos pacientes *naïve*;
- c) A análise de impacto orçamentário mostrou que a incorporação do tofacitinibe proporciona economia para o sistema de saúde, principalmente, por apresentar menor custo de tratamento em relação ao golimumabe, infliximabe e vedolizumabe, como mostrado na análise de custo-minimização.

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

- a) Melhor comodidade posológica em relação aos medicamentos biológicos, (53) visto se tratar de medicamento com administração oral, duas vezes ao dia apenas. Esse fato pode melhorar a adesão e, conseqüentemente, contribuir para o alcance dos objetivos do tratamento (manutenção da remissão);

- b) Por ser sintético, não necessita de cadeia fria, proporcionando maior facilidade de armazenamento, transporte e acondicionamento, resultando em economia dos recursos financeiros envolvidos nesse processo, tanto para o Ministério da Saúde quanto para os estados.

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

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

As principais características do tofacitinibe, de acordo com as informações presentes na bula oficial, (54) estão mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Características do tofacitinibe, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (54)

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

2.1 Indicação

O citrato de tofacitinibe é indicado para o tratamento de indução ou de manutenção de pacientes adultos com RCU ativa de moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF. (54)

O medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pelo *European Medicines Agency* (EMA) em 2012 e 2017, respectivamente. Tanto no FDA quanto no EMA, a indicação para RCU foi incluída em 2018. (12, 13) No Brasil, registro do citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) foi aprovado inicialmente em 2014 e para RCU em 2019. (55)

2.2 Posologia e modo de administração

Tofacitinibe deve ser administrado por via oral, com dose recomendada de 10 mg administrada duas vezes por dia para indução, por pelo menos oito semanas, e 5 mg administradas duas vezes ao dia para tratamento de manutenção. Especificamente para pacientes refratários, indica-se a continuação da dose de 10 mg duas vezes ao dia. Pacientes que não apresentaram benefício terapêutico com uso de tofacitinibe na dose de 5 mg duas vezes ao dia podem se beneficiar do aumento da dose para 10 mg duas vezes ao dia. (54)

2.3 Mecanismo de ação

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

Ao inibir a JAK1 e JAK3, o tofacitinibe bloqueia a sinalização por meio dos receptores que contêm cadeia gama comum para diversas citocinas, o que inclui a IL-2, IL-4, IL-IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21. Tais citocinas têm papel essencial para ativação, proliferação e função de linfócitos. Assim, quando sua sinalização é inibida, pode haver modulação de diversos aspectos da resposta imunológica. Além disso, haverá atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias adicionais como resultado da inibição da JAK1. Em exposições maiores, a inibição da sinalização de eritropoietina pode ocorrer através da inibição da sinalização da JAK2. (54)

3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

As principais classes terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com RCU são os medicamentos sintéticos como aminossalicilatos, corticoides, AZA, 6-MP e ciclosporina, recomendados pelo atual PCDT. (3) Além disso, diferentes diretrizes internacionais e entidades médicas indicam o tratamento com medicamentos biológicos para pacientes que apresentam falha àqueles preconizados no PCDT (como anti-TNFs).

Uma vez que, para esse dossiê, a comparação será focada nos medicamentos biológicos indicados para pacientes com RCU moderada ou grave após falha no tratamento convencional, seguem seus principais aspectos:

- **Infliximabe:** anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do TNF-alfa e inibe a ligação do TNF-alfa a estes receptores. (56)
- **Adalimumabe:** anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos e que se liga com alta afinidade e alta especificidade ao TNF-alfa. (57)
- **Golimumabe:** anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade com ambas as formas bioativas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF a seus receptores. (58)
- **Vedolizumabe:** anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha4\beta7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares alojados no intestino. (59)

O Quadro abaixo apresenta de forma mais detalhada as características dos medicamentos biológicos que estão sendo analisados pela CONITEC para o tratamento da RCU (Quadro 5).

Quadro 5. Características dos medicamentos biológicos com registro para tratamento da retocolite ulcerativa no Brasil. (56-59)

Fármaco	Tipo de anticorpo	Dose	Via	Intervalo	Contraindicação
Infliximabe	Monoclonal quimérico humano-murino	5 mg/kg	IV	Nas semanas 0, 2 e 6, e, depois, a cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteína murina;• Pacientes com infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (doses de infliximabe maiores que 5 mg/kg).
Adalimumabe	Monoclonal humano recombinante do tipo IgG1	Dose de indução: 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2; Dose de manutenção: 40 mg	SC	A cada duas semanas	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto;• Pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves (sepse e infecções oportunistas).
Golimumabe	Monoclonal humano do tipo IgG1Kappa	Pacientes com peso ≥ 80 kg: 200 mg na semana 0, 100 mg na semana 1 e então doses de 100 mg a cada 4 semanas; Pacientes com peso < 80 kg: 200 mg na semana 0, 100 mg na semana 1 e então doses de 50 mg a cada 4 semanas; Dose de manutenção: 50 mg	SC	Uma vez por mês	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
Vedolizumabe	Monoclonal humano que se liga à integrina $\alpha 4\beta 7$	300 mg	IV	Nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas	<ul style="list-style-type: none">• Hipersensibilidade ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto;• Pacientes com infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva

SC: subcutânea; IV: intravenosa.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF
I – Intervenção	Tofacitinibe (Xeljanz®)
C – Comparação	Sem restrição de comparadores
O – Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; TNF: fator de necrose tumoral; RCU: retocolite ulcerativa.

Pergunta: Citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) é eficaz e seguro para o tratamento da RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a aminossalicilatos, corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF?

4.1.1 Intervenção

Tofacitinibe (Xeljanz®).

4.1.2 População

Pacientes adultos com RCU ativa de moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF.

4.1.3 Comparação

Não foram definidos comparadores para a revisão da literatura, visto que quaisquer comparadores (medicamentos sintéticos e biológicos) para a indicação proposta serão avaliados, desde que atendidos todos os critérios da pergunta PICO.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF. As buscas eletrônicas foram realizadas até dia 02 de agosto de 2019 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

Base	Linha da Doença	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Colitis, Ulcerative" [Mesh] 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")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))
LILACS	("Colitis, Ulcerative " OR "Colitis Ulcerosa " OR "Colite Ulcerativa")	("tofacitinib" OR "Xeljanz")	-
CRD	(Colitis, Ulcerative)	(tofacitinib OR Xeljanz)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Colitis, Ulcerative)	(tofacitinib OR Xeljanz)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Tabela 5. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

("Colitis, Ulcerative" [Mesh] OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis OR Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type") AND (("tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "tasocitinib" OR "tofacitinil citrate" OR "Xeljanz" OR "CP 690,550" OR "CP690550" OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR "CP-690,550")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OF (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh], OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw], OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh], OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh], OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 36 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Colitis, Ulcerative " OR "Colitis Ulcerosa " OR "Colite Ulcerativa") AND ("tofacitinib" OR "Xeljanz")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Colitis, Ulcerative) AND (tofacitinib OR Xeljanz)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Colitis, Ulcerative) AND (tofacitinib OR Xeljanz)

Resultados: 6 títulos (revisão completa).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR);
- Envolvendo pacientes com RCU moderada a grave em uso de tofacitinibe, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF.

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

4.4 Critérios de qualidade

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

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, (60) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, (60) o Ministério da Saúde sugere a ponderação de múltiplos aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Estes aspectos estão definidos no fluxograma da referida Diretriz e foi utilizado para a avaliação da qualidade da evidência disponível para o tofacitinibe.

4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados 52 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 13 citações para leitura na íntegra. Destas, seis citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 1; Tabela 6).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados nas Tabela 20 e Tabela 21 com suas respectivas classificações para o

nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 3).

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

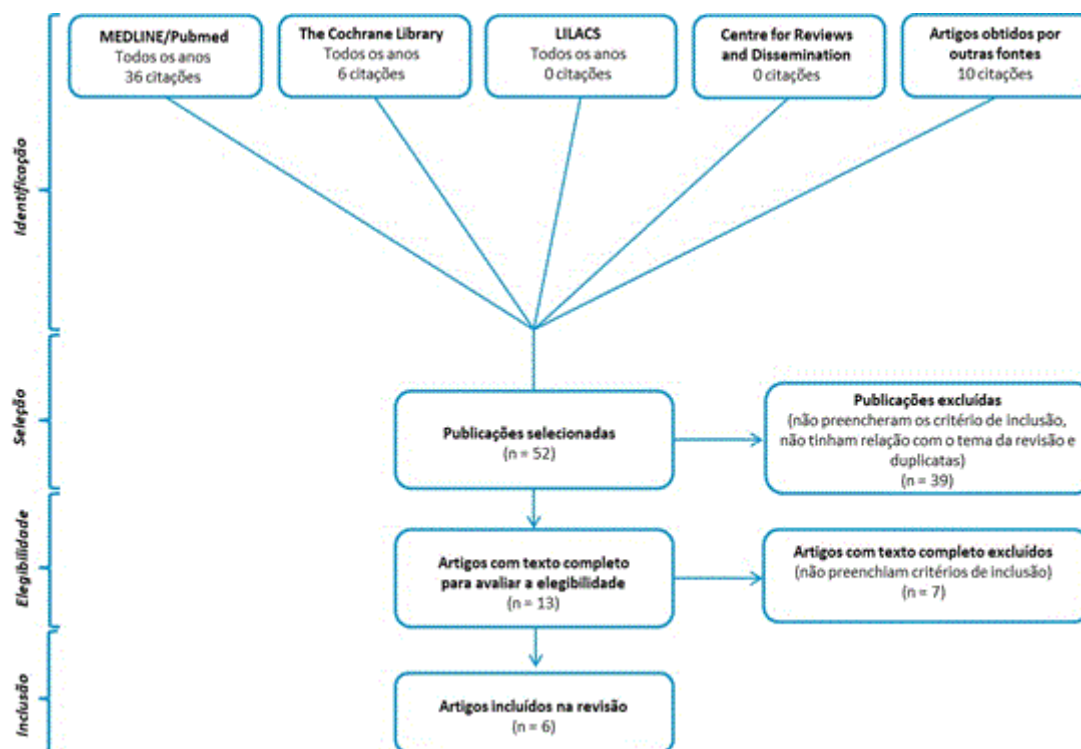


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança de tofacitinibe em pacientes adultos com RCU. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RCU: retocolite ulcerativa.

Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Sandborn <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2017	(47)
Panés <i>et al.</i>	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>	2017	(48)
Hanauer <i>et al.</i>	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	2019	(49)
Sandborn <i>et al.</i>	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	2019	(50)
Bonovas <i>et al.</i>	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i>	2018	(51)
Singh <i>et al.</i>	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i>	2018	(52)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Sandborn *et al.*, 2017 – Estudo Octave (47)

Sandborn *et al.*, 2017, (47) reportaram os dados de três ECRs, duplo cegos, controlados por placebo de fase III, dois que investigaram o tofacitinibe como terapia de indução (OCTAVE Induction 1 e 2) e um que investigou o tofacitinibe como terapia de manutenção (OCTAVE Sustain).

Nos estudos OCTAVE Induction 1 e 2 foram considerados elegíveis pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado de RCU por pelo menos quatro meses, que apresentassem a doença ativa com classificação moderada a grave (score Mayo entre 6-12, com subescore de sangramento retal de 1 a 3 e subescore endoscópico de 2 ou 3) e falha ao tratamento ou ocorrência de eventos adversos inaceitáveis com pelo menos uma das seguintes terapias: glicocorticoides orais ou intravenosos, AZA, 6-MP, infliximabe ou adalimumabe. Os participantes poderiam usar, concomitantemente, corticoides orais (na dose máxima de 25mg/dia) e aminossalicilatos orais (5-ASA) em doses estáveis ao longo do estudo.

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

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

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

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

tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia por 52 semanas ou placebo via oral, duas vezes ao dia por 52 semanas.

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

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

As características no *baseline* foram similares entre os grupos, exceto para as variáveis gênero no estudo OCTAVE 2 e tabagismo no estudo OCTAVE *Sustain*. A proporção de pacientes com tratamento prévio com anti-TNF no *baseline* foi 53,3% e 53,4% nos grupos placebo e tofacitinibe no estudo OCTAVE 1, 58% e 54,5%, respectivamente, no estudo OCTAVE 2 e 46,5%, 45,5% e 51,3% nos braços placebo, tofacitinibe 5 mg 2x/dia e tofacitinibe 10 mg 2x/dia no estudo OCTAVE *Sustain* (Tabela 7).

Tabela 7. Exposição e falha a tratamentos prévios no *baseline* no estudo conduzido por Sandborn et al., 2017. (47)

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

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

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

Fase de indução

No estudo OCTAVE *Induction 1*, a remissão em oito semanas ocorreu em 18,5% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 8,2% dos pacientes do grupo placebo ($p=0,007$), com uma diferença percentual de 10,3 pontos (intervalo de confiança [IC] 95%: 4,3 a 16,3). De forma similar, no estudo OCTAVE *Induction 2*, a proporção de pacientes com remissão em oito semanas também foi significativamente maior no grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia (16,6%) do que no grupo placebo (3,6%; $p < 0,001$), com diferença de 13,0% entre os grupos (IC 95%: 8,1 a 17,9). Nos dois estudos, o efeito do tratamento foi similar entre os pacientes que receberam terapia prévia com anti-TNF (Figura 2).

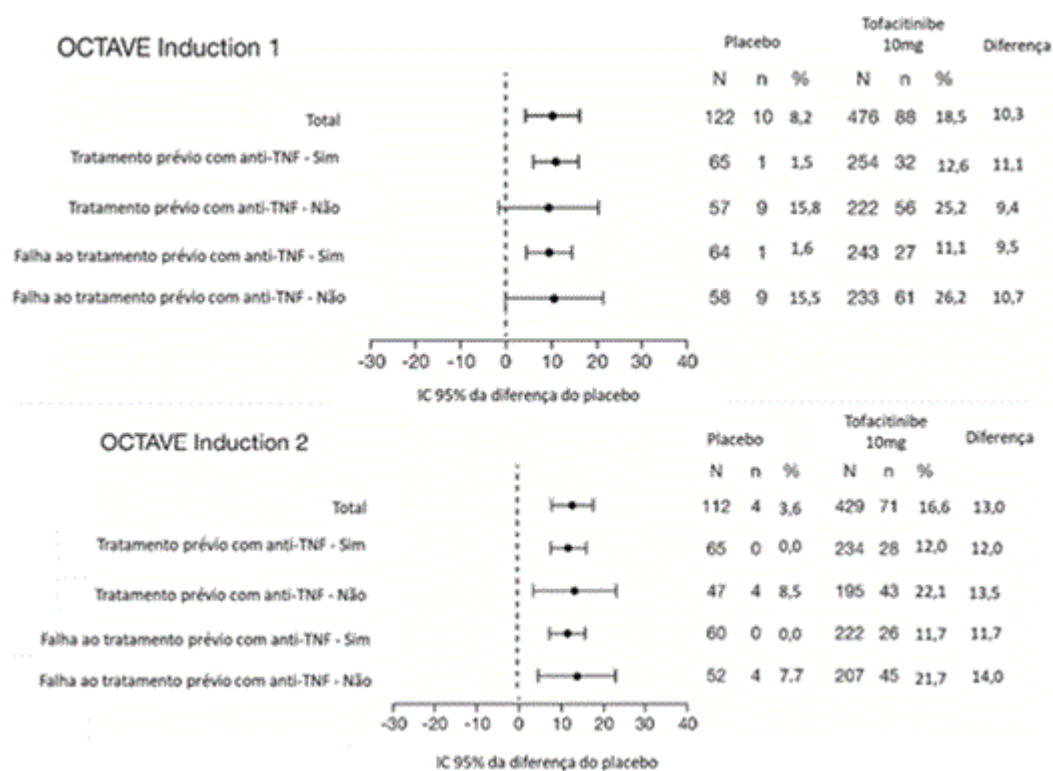


Figura 2. Análise de subgrupos em oito semanas a partir do estudo conduzido por Sandborn et al., 2017. (47)

Em ambos os estudos de indução OCTAVE 1 e 2, a cicatrização da mucosa em oito semanas foi significativamente maior entre os pacientes que receberam tofacitinibe 10 mg 2x/dia (31,3% e 28,4%, respectivamente) que entre os pacientes tratados com placebo (15,6% e 11,6%, respectivamente) ($p < 0,001$ para as duas comparações). Novamente, o efeito do tratamento foi similar entre pacientes previamente tratados com anti-TNF e os que não receberam. A Tabela 8 apresenta os resultados dos principais desfechos do estudo.

Tabela 8. Desfechos e resultados de eficácia do tofacitinibe a partir dos estudos OCTAVE *Induction 1* e 2 conduzidos por Sandborn et al., 2017. (47)

Desfechos	OCTAVE <i>Induction 1</i>				OCTAVE <i>Induction 2</i>			
	Placebo (N=122)	Tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=476)	Diferença em pontos percentuais (IC 95%)	p-valor	Placebo (N=112)	Tofacitinibe 10 mg 2x/dia (N=429)	Diferença em pontos percentuais (IC 95%)	p-valor
De acordo com o escore Mayo¹								
Remissão em oito semanas – N (%)	10 (8,2)	88 (18,5)	10,3 (4,3 a 16,3)	0,007	4 (3,6)	71 (16,6)	13,0 (8,1 a 17,9)	<0,001
Cicatrização da mucosa em 8 semanas – N (%)	19 (15,6)	149 (31,3)	15,7 (8,1 a 23,4)	<0,001	13 (11,6)	122 (28,4)	16,8 (9,5 a 24,1)	<0,001
Resposta clínica em 8 semanas – N (%)	40 (32,8)	285 (59,9)	27,1 (17,7 a 36,5)	<0,001	32 (28,6)	236 (55,0)	26,4 (16,8 a 36,0)	<0,001
Remissão clínica em 8 semanas – N (%)	10 (8,2)	88 (18,5)	10,3 (4,3 a 16,3)	0,007	4 (3,6)	72 (16,8)	13,2 (8,3 a 18,1)	<0,001
Remissão endoscópica em 8 semanas – N (%)	2 (1,6)	32 (6,7)	5,1 (1,9 a 8,3)	0,04	2 (1,8)	30 (7,0)	5,2 (1,8 a 8,6)	0,04
Remissão sintomática em 8 semanas – N (%)	7 (5,7)	56 (11,8)	6,0 (1,0 a 11,1)	0,06	3 (2,7)	46 (10,7)	8,0 (3,9 a 12,2)	0,009
Remissão profunda em 8 semanas – N (%)	0	31 (6,5)	6,5 (4,3 a 8,7)	0,004	2 (1,8)	22 (5,1)	3,3 (0,1 a 6,6)	0,14
Variação a partir da visita basal no escore Mayo total – N (%) ²	-1,8±0,3	-3,8±0,1	-1,9 (-2,5 a -1,4)	<0,001	-2,1±0,3	-3,7±0,1	-1,6 (-2,2 a -1,0)	<0,001
De acordo com escore IBDQ³								
Remissão em quatro semanas – N (%)	42 (34,4)	233 (48,9)	14,5 (5,0 a 24,1)	0,004	28 (25,0)	178 (41,5)	16,5 (7,2 a 25,8)	0,002
Remissão em 8 semanas – N (%)	46 (37,7)	250 (52,5)	14,8 (5,1 a 24,5)	0,004	29 (25,9)	212 (49,4)	23,5 (14,1 a 32,9)	<0,001
Resposta ao tratamento em quatro semanas – N (%)	63 (51,6)	342 (71,8)	20,2 (10,5 a 30,0)	<0,001	57 (50,9)	309 (72,0)	21,1 (10,9 a 31,3)	<0,001
Resposta ao tratamento em 8 semanas – N (%)	67 (64,9)	333 (70,0)	15,0 (5,3 a 24,8)	0,001	56 (50,0)	315 (73,4)	23,4 (13,3 a 33,6)	<0,001

IC: intervalo de confiança. ¹ O escore Mayo varia de 0-12 pontos, com maiores valores indicando doença mais grave. ² Valores indicados pelo sinal ± são médias dos mínimos quadrados ± erro padrão.

³O escore *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) varia de 32-224 pontos, com maiores valores representando melhor qualidade de vida. Um escore ≥170 indica remissão, e uma variação de pelo menos 16 pontos ou mais a partir do *baseline* é indicativo de resposta ao tratamento.

Fase de manutenção

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

De forma similar, o tofacitinibe nas doses de 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia apresentou resultados significativamente melhores que o placebo para todos os desfechos secundários em 52 semanas, incluindo os desfechos-chave cicatrização da mucosa, remissão sustentada e remissão livre de glicocorticoides (Tabela 9).

Tabela 9. Desfechos e resultados de eficácia do tofacitinibe a partir do estudo OCTAVE Sustain conduzido por Sandborn et al., 2017. (47)

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

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Segurança

A Tabela 10 resume os achados de segurança dos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain*. Apesar da frequência de eventos adversos ter sido similar entre os grupos em todos os estudos, a frequência de eventos adversos sérios foi maior no grupo placebo nos três ensaios em comparação com o todas as doses de tofacitinibe. Em todos os estudos, a maioria das infecções foi considerada de gravidade leve ou moderada, sendo que não foram reportados casos de tuberculose nos três estudos.

Tabela 10. Desfechos e resultados de segurança do tofacitinibe a partir dos estudos conduzidos por Sandborn et al., 2017. (47)

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

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

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

Panés *et al.*, 2017 (48)

Panés *et al.*, 2017, (48) conduziram uma análise de QRS dos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 (47) e do estudo OCTAVE *Sustain*. (47) O objetivo deste estudo foi avaliar a QRS dos pacientes que utilizaram tofacitinibe por meio dos questionários IBDQ³ e *Short Form-36v2*[®] *Health Survey* (SF-36v2)⁴. Os detalhes metodológicos destes ECRs de fase III foram previamente publicados por Sandborn *et al.*, 2017. (47)

Nos estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2, o tratamento com tofacitinibe 10 mg 2x/dia levou a aumentos significativos no escore médio total do IBDQ a partir do *baseline* em comparação com o placebo nas semanas quatro e oito (p-valor<0,004). Corroborando com estes achados, os quatro domínios do IBDQ apresentaram melhoras significativas com o uso de tofacitinibe 10 mg 2x/dia frente ao uso de placebo (p <0,0001). O efeito do tratamento foi observado independente do uso de anti-TNF prévio (Tabela 11).

Tabela 11. Variação do IBDQ nas semanas 8 e 52 de acordo com o uso de anti-TNF. Panés, 2017. (48)

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

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

³ O IBDQ é um questionário composto por um escore total (que varia de 32-224 pontos), e quatro domínios: sintomas intestinais (10 itens, com pontuação de 10-70 pontos), sintomas sistêmicos (5 itens, com pontuação de 5-35 pontos), função emocional (12 itens, com pontuação de 12-84 pontos) e função social (5 itens, com pontuação de 5-35 pontos). Em todos os casos, os maiores valores indicam melhor QRS. Um aumento do IBDQ total de ≥16 pontos a partir do *baseline* corresponde a uma resposta clínica importante, e um aumento absoluto de ≥170 pontos neste escore corresponde a remissão.

⁴ O SF-36v2 avalia oito domínios funcionais da saúde (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental), com um escore que varia de 0-100 pontos, com maiores valores indicando melhor QRS. Adicionalmente, possui duas medidas resumo: o componente físico e o componente mental.

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

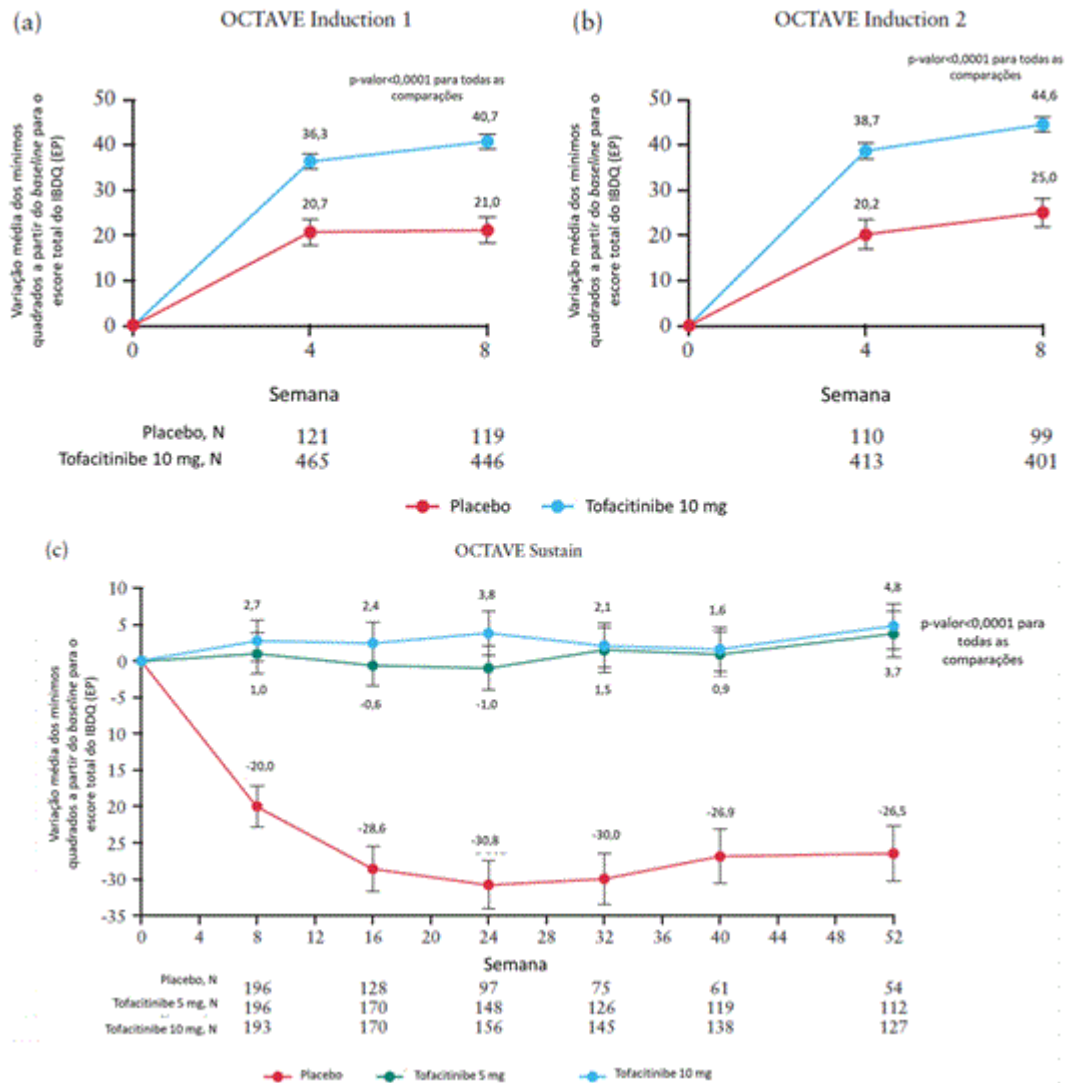


Figura 3. Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* para o IBDQ (a) OCTAVE *Induction 1* na semana oito, (b) OCTAVE *Induction 2* na semana oito, e (c) OCTAVE *Sustain* nas semanas 24 e 52. Panés, 2017. (48) EP: erro padrão; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*.

De forma similar ao instrumento de QVRS específico, os resultados para os componentes físico e mental do SF-36v2 foram significativamente melhores para o tofacitinibe que para o placebo nos três estudos (Figura 4). O uso de tofacitinibe em comparação ao placebo levou a resultados melhores para todos os domínios do SF-36v2, tanto na indução (estudos OCTAVE *Induction 1* e 2) quanto na manutenção (estudo OCTAVE *Sustain*).

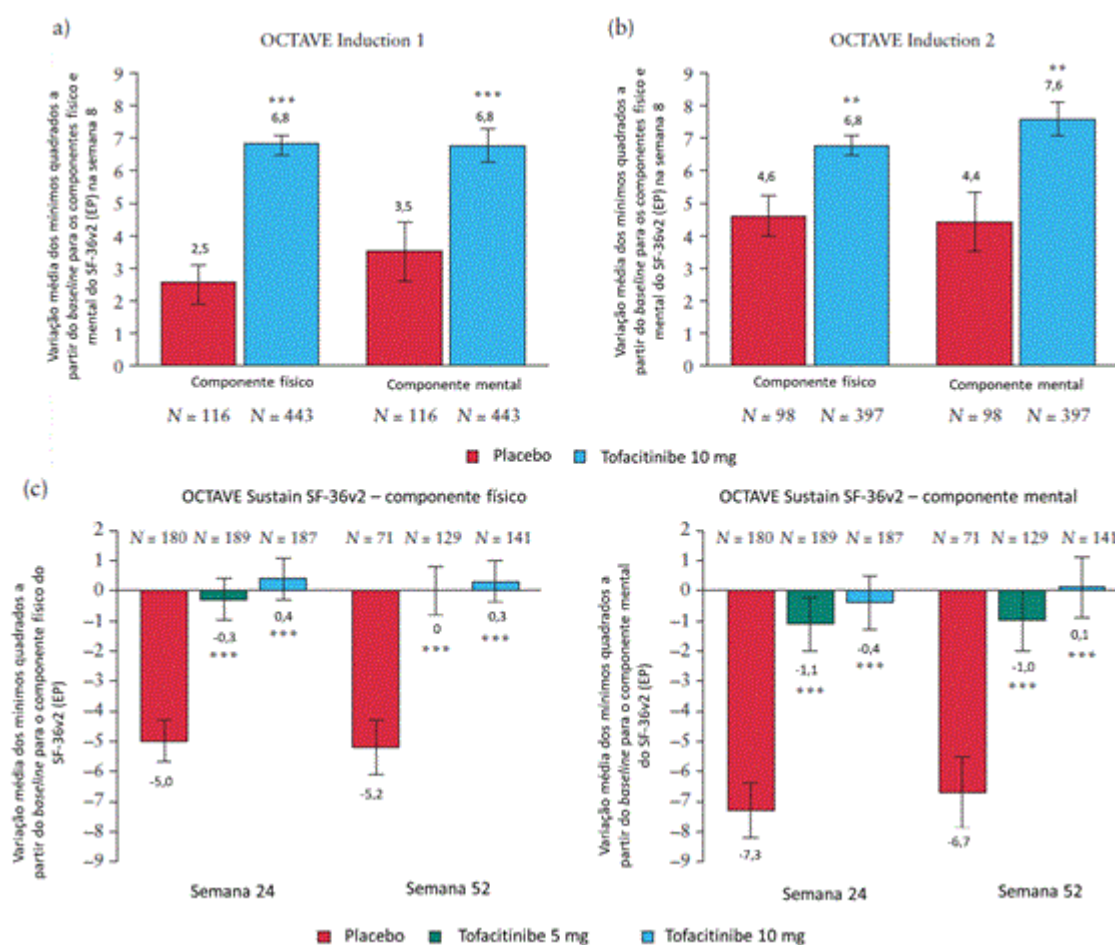


Figura 4. Variação média dos mínimos quadrados a partir do baseline para os componentes físico e mental do SF-36v2 para os estudos (a) OCTAVE *Induction 1* na semana oito, (b) OCTAVE *Induction 2* na semana oito, e (c) OCTAVE *Sustain* nas semanas 24 e 52. Panés, 2017. (48)
EP: erro padrão; SF-36v2: *Short Form-36v2*® *Health Survey*. **p-valor<0,01; ***p-valor<0,0001 versus placebo.

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

Hanauer *et al.*, 2019 (49)

Hanauer *et al.*, 2019, (49) avaliaram o início da melhora dos sintomas nos estudos OCTAVE *Induction 1* e 2, onde tofacitinibe foi usado na dose de 10mg 2 vezes ao dia. Os detalhes

metodológicos destes ECRs foram descritos previamente por Sandborn *et al.*, 2017. (47) Os dados sobre os sintomas foram coletados a partir de relatos no diário de avaliação dos pacientes. Com estes dados, foram calculados os subescores Mayo de sangramento retal e frequência de evacuações diárias considerando os primeiros 15 dias de tratamento.

A variação média a partir do *baseline* para a frequência de evacuações foi de -0,27 para o grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia e de -0,11 para o grupo placebo (p-valor<0,01) no dia três. Então, foi observado um efeito significativo do uso de tofacitinibe 10mg 2x/dia em relação ao placebo até o dia 15 (variação média tofacitinibe: -0,74; placebo: -0,35; p<0,0001).

A proporção de pacientes com o subescore frequência de evacuações igual a zero foi significativamente maior para o grupo tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia (9,2%) que para o grupo placebo (2,3%; p<0,01) no dia sete. No dia 15 este cenário se manteve com uma proporção de 14,6% de pacientes tratados com tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia e de 8,0% de pacientes tratados com placebo (p<0,01). A proporção de pacientes com o subescore frequência de evacuações ≤1 também foi significativamente maior no grupo Tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia que no placebo no dia quatro (tofacitinibe: 24,2%; placebo: 16,7%; p<0,05) e em cada dia até o dia 15 (no dia 15, tofacitinibe: 42,0%; placebo: 25,4%; p<0,0001). A proporção de pacientes com redução em relação a visita inicial no subescore frequência de evacuações de ≥1 também foi significativamente maior no grupo tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia que no grupo placebo no dia três (tofacitinibe: 28,8%; placebo: 17,9%; p<0,01), mantendo o resultado até o dia 15 (tofacitinibe: 53,8%; placebo: 32,1%; p<0,0001).

Para a variação em relação a visita inicial no subescore de sangramento retal, a melhora com tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia foi significativa no dia três (tofacitinibe: -0,30; placebo: -0,14; p<0,01). Esta significância se manteve até o dia 15, que teve variação média a partir da visita inicial de -0,76 para o grupo tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia e -0,44 para o grupo placebo (p<0,0001).

A proporção de pacientes com o subescore de frequência de sangramento retal igual a zero foi significativamente maior para o grupo tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia (14,4%) que para o grupo placebo (8,2%; p<0,05) no dia três, e a cada dia até o dia 15. No dia 15, este cenário se manteve com uma proporção de 41,2% de pacientes tratados com tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia e de 21,1% de pacientes tratados com placebo (p<0,0001). Já a proporção de pacientes com o subescore de ≤1 foi significativamente maior no grupo tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia que no placebo no dia quatro (tofacitinibe: 64,2%; placebo:

51,5%; $p < 0,01$) e em cada dia, exceto no dia seis, até o dia 15 (no dia 15, tofacitinibe: 76,5%; placebo: 66,2%; $p < 0,01$). A proporção de pacientes com redução no subescore de frequência de evacuações de ≥ 1 , em relação ao *baseline*, também foi significativamente maior no grupo tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia que no grupo placebo no dia três (tofacitinibe: 32,0%; placebo: 20,1%; $p < 0,01$), mantendo o resultado até o dia 15 (tofacitinibe: 62,5%; placebo: 41,6%; $p < 0,0001$).

A melhora no número total de movimentos intestinais diários em relação ao *baseline* foi significativamente maior no grupo tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia (variação média: -1,06) que no grupo placebo (-0,27; $p < 0,0001$) no dia três, se mantendo até o dia 15 (tofacitinibe: -2,37; placebo: -0,94; $p < 0,0001$). Adicionalmente, a análise de subgrupo mostrou a eficácia do tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia na redução dos sintomas independente do uso de anti-TNF prévio, uso de corticosteroides, ou nível de proteína C reativa na visita inicial.

Os autores concluíram que o tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia apresenta início de eficácia precoce, com melhora sintomática clinicamente relevante observada logo nos primeiros três dias de tratamento quando comparado ao placebo.

Sandborn *et al.*, 2019 (50)

Sandborn *et al.*, 2019, (50) desenvolveram uma análise integrada dos ensaios clínicos conduzidos com o tofacitinibe em pacientes com RCU com o objetivo de caracterizar o seu perfil de segurança. Assim, esta análise incluiu um estudo de fase II conduzido por Sandborn *et al.*, 2012, (61) os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 e OCTAVE *Sustain* (47) e um estudo de extensão aberto (OCTAVE Open; NCT01470612). Este estudo teve como foco EAs de interesse especial: infecção séria, herpes zoster, infecções oportunistas, malignidades (exceto câncer de pele não-melanoma), câncer de pele não-melanoma, EAs cardiovasculares importantes e perfurações gastrointestinais. Nesta coorte geral, a duração do tratamento com tofacitinibe foi até 4,4 anos, com mediana de 1,4 anos (amplitude: 0,0 a 4,4) e com exposição de 1.612,8 pacientes-ano.

Nas coortes de indução, as proporções de pacientes com EAs (placebo: 55,0%; tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 54,9%), EA sérios (placebo: 6,4%; tofacitinibe 10 mg 2x/dia: 3,8%) e descontinuação por causa de EAs (placebo: 5,0%; 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 tofacitinibe), e nasofaringite(5,0% e 6,0% dos pacientes do grupo placebo e tofacitinibe, respectivamente). A Tabela 12 apresenta as proporções de EAs de interesse especial na coorte de indução.

Tabela 12. Proporções de EAs de interesse especial na coorte de indução. Sandborn, 2019. (50)

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

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

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

Tabela 13. Taxas de incidência de eventos adversos de interesse especial na coorte de manutenção e na coorte total a partir dos resultados do estudo conduzido por Sandborn, 2019. (50)

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

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

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

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

Bonovas et al., 2018 (51)

Bonovas et al., 2018, (51) conduziram uma revisão sistemática e metanálise em rede com o objetivo de comparar as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do tofacitinibe e agentes biológicos no tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave não tratados previamente com anti-TNF. Para isso, foram conduzidas buscas nas bases de dados PubMed, Embase e Scopus até agosto de 2017. Não foi utilizado limite de idioma. Foram ainda consultadas a biblioteca *Cochrane*, bases de dados de ensaios clínicos (*World Health Organization*, *ClinicalTrials.gov* e *EU Clinical Trials Register*) e de congressos científicos (*ECCO*, *United European Gastroenterology Week* e *Digestive Disease Week*, de 2011 a 2016). Agências regulatórias, tais como FDA e EMA também foram consultadas para que fossem obtidos detalhes sobre as características ou desfechos do estudo, se esses dados estivessem faltando ou não estivessem claros nos artigos originais.

Foram incluídos estudos randomizados, comparados com placebo ou em comparação direta, que avaliaram eficácia e/ou segurança do tofacitinibe e agentes biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) para pacientes com RCU moderada a grave, isto é, com um escore Mayo de 6 a 12 pontos, com subescore endoscópico de 2 ou 3. Os estudos foram escolhidos independentemente do país, da fase (II ou III) e da fonte de financiamento.

Os desfechos avaliados para eficácia foram resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, nas etapas de indução e manutenção. Já para desfechos relacionados à segurança foram avaliados número de pacientes com EAs ou EA sério, nas etapas de indução e manutenção.

Ao todo foram selecionados 19 estudos ECRs, reportados em 13 artigos, sendo estes randomizados, duplo-cego, comparados com placebo e que examinaram eficácia e segurança do tofacitinibe [OCTAVE *Sustain*, (47) OCTAVE *Induction 1*, OCTAVE *Induction 2* (47, 62) e *Study A3921063* (61)], adalimumabe [Japic CTI-090718, (63) ULTRA 2, (64), ULTRA 1, ITT-A3, ULTRA 1 e ITT-E (65)], golimumabe [PURSUIT-J, PURSUIT-M, (66) PURSUIT-SC, fases 2 e 3 (67)], infliximabe [Japic CTI-060298, (68) Jiang et al., (69) e ACT 1 e 2 (70)], e vedolizumabe [GEMINI 1, indução e manutenção (71)], como terapia de indução e/ou manutenção de pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento com anti-TNF. Os estudos incluídos foram publicados entre 2005 e 2017.

A avaliação da qualidade metodológica indicou que houve “baixo risco de viés” nos estudos em fase de indução, mas “alto risco de viés” nos estudos em fase de manutenção, justificada pelos dados de desfechos serem considerados incompletos.

Para fins desta revisão, apenas as comparações com tofacitinibe serão reportadas. Tofacitinibe, assim como os demais tratamentos avaliados, apresentaram superioridade na comparação com placebo para indução da resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa.

Na comparação indireta com agentes biológicos, o tratamento com o tofacitinibe não apresentou diferença significativa na etapa de indução para os desfechos de eficácia. Já a terapia de manutenção não foi avaliada de forma indireta para os desfechos de eficácia, pois os estudos apresentavam desenhos diferentes e porque os pacientes respondedores durante a indução possuem maior chance de alcançar um desfecho favorável em longo prazo que os não-respondedores. Ainda, especificamente para o tofacitinibe, destaca-se que os dados do estudo de manutenção OCTAVE *Sustain* não puderam ser incluídos, uma vez que não havia dados divulgados de acordo com os subgrupos de exposição prévia aos anti-TNFs.

Os desfechos de segurança avaliaram dados agrupados das etapas de indução e manutenção e não específicos para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. Isso ocorreu, pois os dados de segurança específicos para a população sem tratamento prévio com anti-TNF não estavam disponíveis em cinco dos estudos incluídos. De acordo com os resultados, não foram encontradas diferenças significativas para o tratamento com o tofacitinibe quando comparado com outros biológicos (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação indireta ajustada para desfechos de eficácia e segurança a partir da metanálise em rede desenvolvida por Bonovas et al., 2018. (51) (adaptado)

	Resposta clínica OR (IC 95%)¹	Remissão clínica OR (IC 95%)¹	Cicatrização da mucosa OR (IC 95%)¹	EA OR (IC 95%)²	EAS OR (IC 95%)²
Infliximabe versus tofacitinibe	1,47 (0,89 a 2,59)	1,63 (0,83 a 3,23)	1,48 (0,83 a 2,65)	1,54 (0,98 a 2,41)	1,04 (0,58 a 1,89)
Adalimumabe versus tofacitinibe	0,73 (0,45 a 1,19)	0,78 (0,39 a 1,55)	0,79 (0,45 a 1,40)	1,18 (0,83 a 1,67)	1,17 (0,64 a 2,14)
Golimumabe versus tofacitinibe	0,88 (0,53 a 1,48)	1,14 (0,53 a 2,44)	0,85 (0,46 a 1,54)	1,20 (0,85 a 1,69)	1,26 (0,64 a 2,47)
Tofacitinibe versus vedolizumabe	0,76 (0,37 a 1,60)	0,58 (0,19 a 1,82)	0,71 (0,32 a 1,57)	0,99 (0,64 a 1,54)	1,71 (0,82 a 3,57)
Tofacitinibe versus placebo	2,42 (1,61 a 3,63)	2,47 (1,40 a 4,34)	2,06 (1,25 a 3,40)	0,97 (0,77 a 1,22)	0,70 (0,44 a 1,10)

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. ¹ Dados da etapa de indução. ² Dados das etapas de indução e manutenção agrupados. Valores em negrito expressam significância estatística.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Desta forma, pode-se concluir, por meio dessas evidências indiretas, que para o tratamento de indução, o tofacitinibe foi significativamente superior ao placebo e apresentou eficácia similar aos outros agentes biológicos avaliados (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) para o tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave, que não haviam sido expostos a anti-TNF. Em relação aos desfechos de segurança, o tofacitinibe também não foi diferente dos seus comparados biológicos nas etapas de indução e manutenção, exceto pelo vedolizumabe que pode ter uma vantagem relacionada com a ocorrência de EA sérios.

Singh *et al.*, 2018 (52)

Uma revisão sistemática com metanálise em rede foi elaborada por Singh *et al.*, 2018, (52) com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de diferentes agentes biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe), além do tofacitinibe, como primeira e segunda linhas⁵ de tratamento para RCU moderada a grave. As bases de dados consultadas para a realização da revisão foram Medline, Cochrane, Embase, *Web of Science* e Scopus até 31 de maio de 2017, sem limite de idioma.

Foram elegíveis ECRs, fases II ou III, que avaliassem desfechos de eficácia e segurança em adultos (≥ 18 anos) com RCU moderada a grave (escore Mayo de 6 a 12 pontos, com subescore endoscópico de 2 ou 3), virgens de tratamento ou previamente expostos à anti-TNF, com duração de tratamento de pelo menos 14 dias, utilizando outro agente biológico ou placebo como comparador e avaliando os desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa. Os desfechos avaliados para eficácia foram remissão clínica e cicatrização da mucosa, enquanto que para segurança foram descritos EA sérios e infecções. Ambos para as etapas de indução e manutenção.

Ao todo foram incluídos 14 ECRs. Desses, os seguintes estudos abordavam o uso de agentes biológicos ou tofacitinibe como primeira linha de tratamento: ACT 1 e 2, (70) Jiang *et al.*, (69) NCT01551290, (72) ULTRA 2 e 1, (64, 65) Suzuki *et al.*, (63) PURSUIT, (67) GEMINI I, (71) OCTAVE *Induction* 1 e 2. (47) Para segunda linha de tratamento, após exposição prévia a agentes anti-TNF, foram incluídos quatro estudos, ULTRA 2, (64) GEMINI I, (71) OCTAVE *Induction* 1 e 2.

⁵ Foram considerados em primeira linha de tratamento aqueles pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. Já pacientes com exposição prévia à anti-TNF foram considerados como segunda linha.

(47) Os estudos sobre infliximabe [ACT 1 e 2, (70) Jiang *et al.*, (69) NCT01551290 (72)], adalimumabe [ULTRA 2, (64) Suzuki *et al.*, (63)] e vedolizumabe [GEMINI I (71)] reportaram desfechos para a etapa de manutenção, além de indução; já os estudos PURSUIT-M, (73) PURSUIT-J (74) e OCTAVE *Sustain* (47) reportaram desfechos apenas na etapa de manutenção para golimumabe e tofacitinibe, respectivamente.

Todos os desfechos foram avaliados uniformemente com base na definição padrão do escore Mayo, entre as semanas 6 e 8 para etapas de indução, e 30 a 54 semanas para a etapa de manutenção. De forma geral, todos os estudos foram considerados com “baixo risco de viés”.

Para a terapia de indução em primeira linha, os resultados da metanálise indireta indicaram que todos os agentes foram superiores ao placebo para a remissão clínica e cicatrização da mucosa. A comparação entre tofacitinibe e placebo apresentou qualidade moderada para estes desfechos; a justificativa para redução da qualidade da evidência foi a imprecisão gerada pela baixa frequência de eventos que não atende ao tamanho ideal para análise.

Já a comparação com agentes biológicos não demonstrou diferença significativa para os desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa entre os tratamentos analisados e o tofacitinibe, como demonstrado na Tabela 15. Destaca-se que a comparação entre infliximabe e tofacitinibe apresentou baixa qualidade, principalmente por imprecisões graves nos dois desfechos.

Tabela 15. Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa para terapia de indução com biológicos em primeira linha de acordo com a metanálise indireta desenvolvida por Singh *et al.*, 2018. (52) (adaptado)

Tofacitinibe 10 mg versus	Remissão clínica OR (IC 95%)	Cicatrização da mucosa OR (IC 95%)
Vedolizumabe	0,50 (0,14 a 1,79)	0,70 (0,31 a 1,55)
Golimumabe	0,78 (0,31 a 1,96)	1,17 (0,64 a 2,12)
Adalimumabe	1,22 (0,52 a 2,86)	1,28 (0,72 a 2,29)
Infliximabe	0,52 (0,23 a 1,20)	0,60 (0,34 a 1,11)
Placebo	2,15 (1,08 a 4,28)	2,03 (1,23 a 3,34)

IC: intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*. Valores em negrito expressam significância estatística.

Como terapia de indução de segunda linha, para pacientes previamente expostos a terapias anti-TNF, os ECRs selecionados contemplaram apenas tofacitinibe, vedolizumabe e adalimumabe. Nesta análise, dados da metanálise direta indicaram que apenas tofacitinibe foi significativamente superior ao placebo na indução da remissão clínica (OR: 11,88 [IC 95%: 2,32

a 60,89]) e cicatrização da mucosa (OR: 4,71 [IC 95%: 2,23 a 9,92]). Na metanálise em rede, evidência de qualidade moderada suportou o uso de tofacitinibe frente ao placebo (justificada pela imprecisão gerada pela baixa frequência de eventos que não atende ao tamanho ideal para análise), enquanto evidência de baixa qualidade suportou o uso de vedolizumabe e de adalimumabe (justificada pela alta imprecisão – intervalo de confiança muito amplo) (Tabela 16) para remissão clínica para pacientes previamente expostos a terapias anti-TNF. Para cicatrização da mucosa, resultados semelhantes foram observados; porém, não foram observadas diferenças significativas entre adalimumabe e placebo.

A comparação indireta entre os tratamentos ativos favoreceu significativamente o uso de tofacitinibe frente ao uso de adalimumabe, tanto para indução da remissão clínica, quanto para indução da cicatrização da mucosa, ou seja, o tofacitinibe se mostrou um tratamento de segunda linha mais eficaz para esses dois desfechos, quando comparado ao adalimumabe (Tabela 16). Destaca-se que, para tais desfechos, a evidência de baixa qualidade suportou o uso de tofacitinibe frente ao adalimumabe e evidência de muito baixa qualidade suportou o uso de tofacitinibe *versus* vedolizumabe.

Tabela 16. Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa para terapia de indução com biológicos em segunda linha. Adaptado de Singh, 2018. (52)

Tofacitinibe 10 mg <i>versus</i>	Remissão Clínica	Cicatrização da mucosa
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Vedolizumabe	3,60 (0,37 a 35,13)	2,79 (0,96 a 8,15)
Adalimumabe	8,75 (1,27 a 60,36)	4,29 (1,63 a 11,33)
Placebo	11,88 (2,32 a 60,89)	4,71 (2,23 a 9,92)

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

Não foi possível realizar uma metanálise em rede para os desfechos de segurança na terapia de indução, uma vez que os dados de exposição aos anti-TNF não estavam especificados.

Para a terapia de manutenção, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para os desfechos de eficácia. Destaca-se que estes resultados não são apresentados por linha de tratamento, uma vez que no estudo de manutenção do golimumabe, apenas os pacientes virgens de anti-TNF foram considerados, e

nos estudos de vedolizumabe e tofacitinibe, os resultados não foram estratificados pela exposição prévia aos anti-TNFs. O tofacitinibe 10 mg 2x/dia mostrou-se significativamente superior ao placebo para o desfecho cicatrização a mucosa na terapia de manutenção (OR: 5,56 [IC 95%: 1,10 a 28,16]) (Tabela 17).

Tabela 17. Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa para terapia de manutenção. Adaptado de Singh, 2018. (52)

Tofacitinibe 5 mg 2x/dia versus	Remissão Clínica OR (IC 95%)	Cicatrização da mucosa OR (IC 95%)
Vedolizumabe	0,97 (0,03 a 28,68)	0,77 (0,08 a 7,72)
Golimumabe	0,86 (0,04 a 17,92)	1,12 (0,14 a 8,86)
Placebo	4,18 (0,39 a 45,46)	3,95 (0,78 a 20,00)
Tofacitinibe 10 mg 2x/dia versus		
Vedolizumabe	1,26 (0,04 a 37,14)	1,08 (0,11 a 10,88)
Golimumabe	1,12 (0,05 a 23,20)	1,57 (0,20 a 12,47)
Placebo	5,42 (0,50 a 58,85)	5,56 (1,10 a 28,16)

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

Na comparação indireta para os desfechos de segurança, não foi observada diferença significativa na atividade do tofacitinibe 5mg 2x/dia em relação aos outros biológicos. Já a dose de tofacitinibe 10 mg 2x/dia mostrou maior risco de infecção que o adalimumabe (Tabela 18). Comparado ao placebo, nenhum agente apresentou resultado significativamente pior para as taxas de EA sérios. Na avaliação das infecções, tofacitinibe e golimumabe apresentaram chance significativamente maior que o placebo (tofacitinibe 5mg 2x/dia OR de 1,75 [IC 95%: 1,13 a 2,70] e golimumabe OR de 1,85 [IC 95%: 1,20 a 2,86]).

Tabela 18. Resultados da comparação indireta de acordo com desfechos de segurança para terapia de manutenção com biológicos. Adaptado de Singh, 2018. (52)

Tofacitinibe 5 mg versus	Risco de EAs OR (IC 95%)	Risco de infecções OR (IC 95%)
Vedolizumabe	1,60 (0,50 a 5,15)	1,69 (0,84 a 3,41)
Golimumabe	0,47 (0,16 a 1,42)	0,94 (0,51 a 1,74)
Adalimumabe	0,69 (0,27 a 1,77)	1,42 (0,84 a 2,41)
Infliximabe	1,03 (0,40 a 2,65)	1,34 (0,77 a 2,34)
Placebo	0,76 (0,32 a 1,77)	1,75 (1,13 a 2,70)
Tofacitinibe 10 mg versus		
Vedolizumabe	1,79 (0,56 a 5,67)	2,00 (0,99 a 4,02)
Golimumabe	0,53 (0,18 a 1,56)	1,11 (0,60 a 2,05)
Adalimumabe	0,77 (0,30 a 1,94)	1,68 (1,00 a 2,85)
Infliximabe	1,15 (0,45 a 2,90)	1,59 (0,91 a 2,76)
Placebo	0,85 (0,37 a 1,94)	2,07 (1,34 a 3,18)

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

Portanto, é possível concluir que para pacientes com RCU moderada a grave, o tofacitinibe é a melhor alternativa terapêutica para o tratamento em segunda linha, destacando-se como o principal tratamento para indução da remissão. Ainda, o tofacitinibe mostrou-se comparável ao vedolizumabe para manutenção da remissão. O tofacitinibe foi similar aos comparadores para os desfechos de segurança, exceto em relação ao adalimumabe para o risco de infecções.

4.6 Análise da qualidade da evidência

A qualidade das evidências disponíveis e apresentadas na seção anterior foi avaliada por meio do instrumento preconizado pelo Ministério da Saúde, (60) sendo que tal instrumento orienta a avaliação da qualidade para cada desfecho. A análise completa está apresentada no Anexo 2 e resumida na Tabela 19.

Tabela 19. Classificação da qualidade das evidências, considerando os ensaios clínicos e as metanálises incluídas na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa.

Desfecho	Classificação
Remissão	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão clínica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão endoscópica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão sintomática	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão profunda	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão sustentada ¹	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão sustentada e livre de glicocorticoides ¹	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão clínica sustentada ¹	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Cicatrização da mucosa	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Cicatrização da mucosa sustentada ¹	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica sustentada ¹	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos reportados pelo paciente (IBDQ)	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Melhora dos sintomas	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*. ¹ Os desfechos sinalizados como “sustentados” referem-se especificamente ao período de manutenção.

Tabela 20. Resumo dos estudos clínicos incluídos para análise da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

Autor, data	Sandborn, 2017 (47)	Panés, 2017 (48)	Hanauer, 2019 (49)	Sandborn, 2019 (50)
Países	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Colômbia, Croácia, República Checa, Dinamarca, Estônia, França, Alemanha, Hungria, Israel, Itália, Coreia do Sul, Japão, Letônia, Holanda, Nova Zelândia, Polônia, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, África do Sul, Espanha, Taiwan, Ucrânia, e Reino Unido	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47) ¹	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47) + Chile, México e Suécia ²
Desenho	ECR, duplo cego, controlado por placebo de fase III	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47) ¹	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47) ¹ e ECR de fase 2
População	Estudos OCTAVE <i>Induction</i> 1 e 2: Pacientes adultos, com RCU ativa moderada a grave, com falha ao tratamento ou EAs intoleráveis com glicocorticoides orais ou intravenosos, AZA, 6-MP, infliximabe ou adalimumabe. Estudo OCTAVE <i>Sustain</i> : Pacientes que completaram os estudos OCTAVE <i>Induction</i> 1 e 2 e apresentaram reposta clínica durante o período de indução.	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47)	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47) ¹	Idem Sandborn <i>et al.</i> , 2017 (47) ¹
Intervenção e comparadores	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia Placebo	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia Placebo	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia Placebo	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia Placebo
Desfechos principais	Remissão e cicatrização da mucosa em oito e 52 semanas e segurança	QVRS segundo IBDQ e SF-36v2	Subscores Mayo de sangramento real, e frequência de evacuações diárias considerando os primeiros 15 dias	Segurança
Resultados	Remissão em oito e 52 semanas <ul style="list-style-type: none"> OCTAVE <i>Induction</i> 1 – oito semanas: 18,5% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 8,2% dos pacientes do grupo placebo (p=0,007). 	IBDQ <ul style="list-style-type: none"> OCTAVE <i>Induction</i> 1- em oito semanas, os pacientes tratados com tofacitinibe alcançaram variação média do IBDQ de 40,7 pontos em relação ao <i>baseline</i>, enquanto que os pacientes tratados com placebo 	Frequência de evacuações <ul style="list-style-type: none"> Variação média a partir do <i>baseline</i> até o dia três: -0,27 para o grupo tofacitinibe e de -0,11 para o grupo placebo (p-valor<0,01); até o dia 15 esta variação foi de -0,74 para 	Segurança <ul style="list-style-type: none"> Nas coortes de indução, as proporções de pacientes com EAs foi de 55,0% para placebo e 54,9% para o grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Autor, data	Sandborn, 2017 (47)	Panés, 2017 (48)	Hanauer, 2019 (49)	Sandborn, 2019 (50)
	<ul style="list-style-type: none"> OCTAVE <i>Induction 2</i> – oito semanas: 16,6% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 3,6% dos pacientes do grupo placebo (p<0,001). OCTAVE <i>Sustain</i> – 52 semanas: 34,3% dos pacientes do grupo tofacitinibe 5 mg 2x/dia, 40,6% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 11,1% dos pacientes do grupo placebo (p<0,001 para as duas comparações). <p><u>Cicatrização da mucosa em oito e 52 semanas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OCTAVE <i>Induction 1</i> – oito semanas: 31,3% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 15,6% dos pacientes do grupo placebo (p<0,001). OCTAVE <i>Induction 2</i> – oito semanas: 28,4% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 11,6% dos pacientes do grupo placebo (p<0,001). OCTAVE <i>Sustain</i> – 52 semanas: 37,4% dos pacientes do grupo tofacitinibe 5 mg 2x/dia, 45,7% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg 2x/dia e em 13,1% dos pacientes do grupo placebo (p<0,001 para as duas comparações). <p><u>Remissão sustentada 52 semanas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OCTAVE <i>Sustain</i> – 52 semanas: 22,2% dos pacientes do grupo tofacitinibe 5 mg, 25,4% dos pacientes do grupo tofacitinibe 10 mg e em 5,1% dos pacientes do 	<p>alcançaram 21,0 pontos (p-valor<0,0001).</p> <ul style="list-style-type: none"> OCTAVE <i>Induction 2</i>- em oitos semanas, os pacientes tratados com tofacitinibe alcançaram variação média do IBDQ de 44,6 pontos em relação ao <i>baseline</i>, enquanto que os pacientes tratados com placebo alcançaram 25,0 pontos (p<0,0001). OCTAVE <i>Sustain</i>- em 52 semanas, os pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia alcançaram variação média do IBDQ de 3,7 e 4,8 pontos em relação ao <i>baseline</i>, respectivamente; enquanto que os pacientes tratados com placebo alcançaram -26,5 pontos (p-valor<0,0001). <p><u>SF-36v2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Os resultados para os componentes físico e mental do SF-36v2 foram significativamente melhores para o tofacitinibe que para o placebo nos três estudos. 	<p>tofacitinibe e -0,35 para o placebo (p<0,0001).</p> <p><u>Sangramento retal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Variação média a partir do <i>baseline</i> até o dia três: -0,30 para o grupo tofacitinibe e de -0,14 para o grupo placebo (p-valor<0,01); até o dia 15 esta variação foi de -0,76 para tofacitinibe e -0,44 para o placebo (p<0,001). 	<ul style="list-style-type: none"> A frequência de EA sérios nas coortes de indução foram de 6,4% e 3,8% para placebo e tofacitinibe 10 mg 2x/dia, respectivamente. A frequência de descontinuação por causa de EA nas coortes de indução foram de 5,0% e 3,8% para placebo e tofacitinibe 10 mg 2x/dia, respectivamente. Os EAs mais frequentes no grupo tofacitinibe nas coortes de indução foram: cefaleia (7,8%) e nasofaringite (6,0%). Na coorte de manutenção, as proporções de pacientes com EA foi de 75,3% para placebo, 72,2% para tofacitinibe 5mg 2x/dia e 79,6% para o grupo tofacitinibe 10mg 2x/dia. A frequência de EA sérios nas coorte de indução foram de 6,6%, 5,1% e 5,6% para placebo, tofacitinibe 5mg 2x/dia e tofacitinibe 10mg 2x/dia, respectivamente. Os EA mais frequentes no grupo tofacitinibe nas coortes de indução foram: nasofaringite (tofacitinibe 5mg 2x/dia: 9,6%) e tofacitinibe 10mg 2x/dia: 13,8%) e piora da RCU (tofacitinibe 5mg 2x/dia: 18,2%; tofacitinibe 10mg 2x/dia: 14,8%).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Autor, data	Sandborn, 2017 (47)	Panés, 2017 (48)	Hanauer, 2019 (49)	Sandborn, 2019 (50)
	<p>grupo placebo ($p < 0,001$ para as duas comparações).</p> <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> Nos estudos de indução a proporção de EA e EAS com o tratamento com tofacitinibe 10 mg variou de 54,1% a 56,5%, e 3,4% e 4,2%, respectivamente. Enquanto que os valores para placebo ficaram entre 52,7% e 59,8% para EAs e 4,1% e 8,0%. No estudo de manutenção a proporção de EA entre os tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia, 10mg 2x/dia e placebo foi de 72,2%, 79,6% e 75,3% respectivamente. Já a proporção de EA sérios foi de 5,1%, 5,6% e 6,6%, nesta mesma ordem. 			
Limitações	Os estudos de indução não são capazes de detectar EA de baixa ocorrência. Já o estudo de manutenção foi conduzido apenas em pacientes que apresentaram resposta clínica durante os estudos de indução, excluindo aqueles sem esta resposta em oito semanas.	O estudo de manutenção foi conduzido apenas em pacientes que apresentaram resposta clínica durante os estudos de indução, excluindo aqueles sem esta resposta em oito semanas.	É uma análise <i>post-hoc</i> e, por isso, o tamanho amostral pode não ser suficiente para detectar significância estatística em certos subgrupos.	Relativa baixa exposição ao tratamento com tofacitinibe, e uso de doses diferentes que não permitiram a avaliação clara da relação dose-resposta dos EA.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1B/A	1B/A	1B/A	1B/A

¹ Apenas dados dos estudos de indução OCTAVE Induction 1 e 2. ² Dados do estudo de fase 2. ECR: ensaio clínico randomizado; TNF: fator de necrose tumoral; RCU: retocolite ulcerativa; EA: evento adverso; AZA: azatioprina; 6-MP: mercaptopurina; EAS: evento adversos sério; SF-36v2: *Short Form-36v2® Health Survey*. IBDO: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Tabela 21. Resumo metanálises incluídas para análise da eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

Autor, data	Bonovas, 2018 (51)	Singh, 2018 (52)
Desenho	Revisão sistemática com metanálise em rede.	Revisão sistemática com metanálise
População	ECR multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego de fase 2 e 3, em pacientes com RCU que não foram tratados anteriormente com anti-TNF- α .	ECR multicêntrico, controlado por placebo, de fase 2 e 3, em pacientes com RCU que foram tratados previamente com pelo menos um biológico (anti-TNF- α) e também pacientes <i>naïve</i> .
Intervenção e comparadores	Tofacitinibe 10mg 2x/dia via oral Placebo Infliximabe 5 mg/kg IV Golimumabe 100/200 mg SC Adalimumabe 40, 80 ou 1600 mg SC Vedolizumabe 300 mg IV	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10mg 2x/dia via oral Placebo Vedolizumabe 300 mg IV Golimumabe 100 ou 200 mg SC Adalimumabe 40, 80 ou 1600 mg SC Infliximabe 5 mg/kg IV
Desfechos principais	Resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e segurança.	Remissão clínica, cicatrização da mucosa e segurança
Resultados	<p>Resposta clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinibe foi estatisticamente superior ao placebo – OR: 2,42 (IC 95%: 1,61 a 3,63). • Apesar de não ter apresentado significância estatística, o adalimumabe (OR: 0,73 [IC 95%: 0,45 a 1,19]) e golimumabe (OR: 0,88 [IC 95%: 0,53 a 1,48]) foram numericamente piores que o tofacitinibe. <p>Remissão clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tofacitinibe foi estatisticamente superior ao placebo – OR: 2,47 (IC 95%: 1,40 a 4,34). • Apesar de não ter apresentado significância estatística, o adalimumabe foi numericamente pior que tofacitinibe – OR: 0,78 (IC 95%: 0,39 a 1,55). <p>Cicatrização da mucosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tofacitinibe foi estatisticamente superior ao placebo – OR: 2,06 (IC 95%: 1,25 a 3,40). • Apesar de não ter apresentado significância estatística, o adalimumabe (OR: 0,79 [IC 95%: 0,45 a 1,40]) e golimumabe (OR: 0,85 [IC 95%: 0,46 a 1,54]) foram numericamente piores que tofacitinibe. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tofacitinibe foi estatisticamente superior ao placebo para os desfechos EA (OR: 0,97 [IC 95%: 0,77 a 1,22]) e EAS (OR: 0,70 [IC 95%: 0,44 a 1,10]). 	<p>Remissão clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tratamento de indução em primeira linha, o tofacitinibe 10mg 2x/dia foi estatisticamente superior ao placebo (OR: 2,17 [IC 95%: 1,16 a 4,06]), e numericamente superior ao adalimumabe (OR: 1,22 [IC 95%: 0,52 a 2,86]). • Tofacitinibe 10mg 2x/dia foi significativamente melhor que o adalimumabe (OR: 8,75 [IC 95%: 1,27 a 60,36]) e que o placebo (OR: 12,57 [IC 95%: 2,46 a 64,12]) para este desfecho como segunda linha de tratamento de indução. • Na terapia de manutenção, o tofacitinibe (5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia) não foi estatisticamente superior aos comparadores. A dose de 5mg 2x/dia apresentou superioridade numérica frente ao placebo (OR: 4,18 [IC 95%: 0,39 a 45,46]), e a dose de 10mg 2x/dia foi numericamente superior ao vedolizumabe (OR: 1,26 [IC 95%: 0,04 a 37,14]), golimumabe (OR: 1,12 [IC 95%: 0,05 a 23,20]) e ao placebo (OR: 5,42 [IC 95%: 0,50 a 58,85]). <p>Cicatrização da mucosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tratamento de indução em primeira linha, o tofacitinibe 10mg 2x/dia foi estatisticamente superior ao placebo (OR: 2,04 [IC 95%: 1,24 a 3,35]), e numericamente superior ao adalimumabe (OR: 1,28 [IC 95%: 0,72 a 2,29]) e golimumabe (OR: 1,17 [IC 95%: 0,64 a 2,12]).

Autor, data	Bonovas, 2018 (51)	Singh, 2018 (52)
	<ul style="list-style-type: none"> Apesar de não ter apresentado significância estatística, infliximabe (OR: 1,54 [IC 95%: 0,98 a 2,41]), adalimumabe (OR: 1,18 [IC 95%: 0,83 a 1,67]), golimumabe (OR: 1,20 [IC 95%: 0,85 a 1,69]) apresentaram maior chance de ocorrência de EA que o tofacitinibe. Ainda, o tofacitinibe apresentou menor chance de ocorrência deste desfecho que o vedolizumabe (OR: 0,99 [IC 95%: 0,64 a 1,54]). Apesar de não ter apresentado significância estatística, infliximabe (OR: 1,04 [IC 95%: 0,58 a 1,89]), adalimumabe (OR: 1,17 [IC 95%: 0,64 a 2,14]) e golimumabe (OR: 1,26 [IC 95%: 0,64 a 2,47]) apresentaram maior chance de ocorrência de EA sérios que o tofacitinibe. 	<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinibe 10mg 2x/dia foi significativamente melhor que o placebo (OR: 4,71 [IC 95%: 2,24 a 9,92]), e o adalimumabe (OR: 4,29 [IC 95%: 1,63 a 11,33]) como segunda linha de tratamento de indução. Na terapia de manutenção, apenas a apresentação tofacitinibe 10mg 2x/dia foi estatisticamente superior ao placebo (OR: 5,56 [IC 95%: 1,10 a 28,16]). A dose de 5mg 2x/dia foi numericamente superior ao golimumabe (OR: 1,12 [IC 95%: 0,14 a 8,86]) e ao placebo (OR: 3,95 [IC 95%: 0,78 a 20,00]). <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> O tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia não mostrou superioridade estatística para o risco de EA; entretanto, foi numericamente superior frente ao golimumabe (5mg – OR: 0,47 [IC 95%: 0,16 a 1,42]; 10 mg – OR: 0,53 [IC 95%: 0,18 a 1,56]), adalimumabe (5 mg – OR: 0,69 [IC 95%: 0,27 a 1,77]; 10 mg – OR: 0,77 [IC 95%: 0,30 a 1,94]) e placebo (5 mg – OR: 0,76 [IC 95%: 0,32 a 1,77]; 10 mg – OR: 0,85 [IC 95%: 0,37 a 1,94]). O placebo foi estatisticamente superior ao tofacitinibe 5mg 2x/dia para o risco de infecções (OR: 1,75 [IC 95%: 1,13 a 2,70]), entretanto esta dose de tofacitinibe apresentou chance numericamente menor de infecção que o golimumabe (OR: 0,94 [IC 95%: 0,51 a 1,74]). O tofacitinibe 10 mg 2x/dia foi estatisticamente inferior ao placebo (OR: 2,07 [IC 95%: 1,34 a 3,18]) e ao adalimumabe (OR: 1,68 [IC 95%: 1,00 a 2,85]) para o risco de infecção.
Limitações	<p>Não apresenta comparadores ativos, o que aumenta a incerteza dos resultados e inclui apenas pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. Não foram reportados dados de manutenção para o tofacitinibe, uma vez que seus dados não estão publicados de acordo com o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. Os dados de segurança foram apresentados para a população geral (anti-TNF <i>naïve</i> e não <i>naïves</i>) e agrupando as duas fases do tratamento (indução e manutenção).</p>	<p>As comparações foram realizadas apenas de forma indireta já que não há estudos <i>head-to-head</i> entre os medicamentos avaliados. Os desenhos experimentais entre os estudos de manutenção são distintos, o que limitou as comparações. Ainda, a maioria dos ECRs incluídos utilizaram investigadores locais para a definição de doença ativa por endoscopia durante recrutamento e avaliação dos desfechos; entretanto, os estudos do tofacitinibe utilizou avaliadores cegos independentes, o que pode ter influenciado nas frequências absolutas dos desfechos.</p>
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	1A/A

ECR: ensaio clínico randomizado; TNF: fator de necrose tumoral; SC: via subcutânea; IV: via intravenosa; VO: via oral.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

4.7 Outras evidências científicas

Nesta seção foram incluídos alguns estudos que não se enquadraram em todos os critérios de elegibilidade definidos previamente; porém, seus resultados foram considerados relevantes para demonstrar a importância do tofacitinibe em pacientes adultos com RCU moderada a grave que não responderam ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos e/ou biológicos da classe dos anti-TNF. Essas evidências podem corroborar com as evidências principais apresentadas anteriormente.

D'Hans *et al.*, 2016 (62)

D'Hans *et al.*, 2016, (62) avaliaram o efeito do uso prévio de anti-TNF e da atividade da doença na eficácia clínica e nos desfechos reportados pelo paciente nos estudos de indução do tofacitinibe OCTAVE *Induction 1* e 2. (47)

Uma maior proporção de pacientes tratados com tofacitinibe 10mg 2x/dia alcançou os desfechos principais do estudo em oito semanas (remissão, cicatrização a mucosa e resposta clínica) quando comparado ao placebo. Esta diferença se manteve significativa independente da exposição e falha prévias aos agentes anti-TNF, ou de falha primária ou secundária aos agentes anti-TNF ou da severidade da doença (com base no escore Mayo na visita inicial ≥ 9 ou < 9). De forma similar, a remissão e resposta segundo IBDQ foram significativamente maiores no grupo tofacitinibe que no grupo placebo, independente da exposição prévia/falha prévia aos agentes anti-TNF. A Tabela 22 resume esses achados.

Tabela 22. Desfechos e resultados de eficácia, segundo a análise conduzida por Sands et al., 2016. (62)

Desfechos de eficácia	Tofacitinibe 10 mg (N=905)	Placebo (N=234)	Diferença (IC 95%)
Remissão, n (%)	159 (17,6)	14 (6,0)	11,6 (7,7 a 15,5)***
Exposição prévia à anti-TNF ¹	60 (12,3)	1 (0,8)	11,5 (8,2 a 14,8)***
Sem exposição prévia à anti-TNF ²	99 (23,7)	13 (12,5)	11,2 (3,7 a 18,8)*
Falha prévia à anti-TNF ³	53 (11,4)	1 (0,8)	10,6 (7,3 a 13,9)**
Sem falha prévia à anti-TNF ⁴	106 (24,1)	13 (11,8)	12,3 (5,0 a 19,5)*
Falha prévia à anti-TNF (não-responder primário) ⁵	19 (7,5)	1 (1,4)	6,2 (2,0 a 10,3)*
Falha prévia à anti-TNF (não-responder secundário) ⁶	31 (16,6)	0 (0,0)	16,6 (11,2 a 21,9)*
Mayo score no <i>baseline</i> <9 ⁷	91 (28,3)	6 (7,3)	21,0 (13,5 a 28,5)***
Mayo score no <i>baseline</i> ≥9 ⁸	68 (11,7)	8 (5,3)	6,4 (2,0 a 10,8)*
Cicatrização da mucosa, n (%)	271 (29,9)	32 (13,7)	16,3 (11,0 a 21,6)***
Exposição prévia à anti-TNF ¹	112 (23,0)	8 (6,2)	16,8 (11,2 a 22,4)***
Sem exposição prévia à anti-TNF ²	159 (38,1)	24 (23,1)	15,1 (5,7 a 24,4)*
Falha prévia à anti-TNF ³	103 (22,2)	8 (6,5)	15,7 (10,0 a 21,4)***
Sem falha prévia à anti-TNF ⁴	168 (38,2)	24 (21,8)	16,4 (7,4 a 25,3)*
Falha prévia à anti-TNF (não-responder primário) ⁵	38 (15,0)	5 (6,8)	8,3 (1,0 a 15,5) NS
Falha prévia à anti-TNF (não-responder secundário) ⁶	57 (30,5)	2 (4,7)	25,8 (16,7 a 34,9)**
Mayo score no <i>baseline</i> <9 ⁷	145 (45,2)	17 (20,7)	24,4 (14,1 a 34,8)***
Mayo score no <i>baseline</i> ≥9 ⁸	126 (21,6)	15 (9,9)	11,7 (5,9 a 17,5)*
Resposta clínica, n (%)	521 (57,6)	72 (30,8)	26,8 (20,1 a 33,5)***
Exposição prévia à anti-TNF ¹	254 (52,0)	29 (22,3)	29,7 (21,3 a 38,2)***
Sem exposição prévia à anti-TNF ²	267 (64,0)	43 (41,3)	22,7 (12,2 a 33,2)***
Falha prévia à anti-TNF ³	237 (51,0)	29 (23,4)	27,6 (18,9 a 36,3)***
Sem falha prévia à anti-TNF ⁴	284 (64,5)	43 (39,1)	25,5 (15,3 a 35,6)***
Falha prévia à anti-TNF (não-responder primário) ⁵	116 (45,8)	19 (25,7)	20,2 (8,5 a 31,9)*
Falha prévia à anti-TNF (não-responder secundário) ⁶	102 (54,5)	9 (20,9)	33,6 (19,5 a 47,7)**
Mayo score no <i>baseline</i> <9 ⁷	205 (63,9)	30 (36,6)	27,3 (15,6 a 39,0)***
Mayo score no <i>baseline</i> ≥9 ⁸	316 (54,3)	42 (27,8)	26,5 (18,3 a 34,7)***

TNF: fator de necrose tumoral; IC: intervalo de confiança. NS: Não significativo; *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,0001. ¹N=488 para tofacitinibe e N=130 para placebo. ²N=417 para tofacitinibe e N=104 para placebo. ³N=465 para tofacitinibe e N=124 para placebo. ⁴N=440 para tofacitinibe e N=110 para placebo. ⁵N=253 para tofacitinibe e N=74 para placebo. ⁶N=187 para tofacitinibe e N=43 para placebo. ⁷N=321 para tofacitinibe e N=82 para placebo. ⁸N=582 para tofacitinibe e N=151 para placebo.

Assim, os autores concluíram que o tofacitinibe apresentou maior eficácia quando comparado ao placebo, independente da terapia prévia com anti-TNF no *baseline* em pacientes com RCU ativa moderada a grave. Ainda, os resultados dos desfechos reportados pelos pacientes foram similares em pacientes com ou sem exposição/falha à anti-TNF.

Dubinsky et al., 2018 (75)

Dubinsky et al., 2018 (75) conduziram uma subanálise do estudo OCTAVE *Sustain* com o objetivo de avaliar o tempo até falha ao tratamento após interrupção em respondedores clínicos ao tofacitinibe como terapia de indução. A falha ao tratamento foi baseada no escore Mayo total e definida como aumento ≥ 3 pontos a partir do escore no *baseline* do estudo OCTAVE *Sustain*, aumento no subescore de sangramento retal e no subescore endoscópico ≥ 1 ponto e subescore endoscópico absoluto ≥ 2 pontos. Pacientes com falha ao tratamento após ≥ 8 semanas neste estudo foram convidados a descontinuar o tratamento. Os pacientes que saíram do estudo por resposta clínica insuficiente foram considerados como falha ao tratamento.

Assim, esta subanálise incluiu 174 pacientes que receberam tofacitinibe na fase de indução e que foram randomizados para receber placebo no estudo OCTAVE *Sustain*. Na semana 52 do estudo OCTAVE *Sustain*, 75,3% dos pacientes apresentavam falha ao tratamento. Estimou-se que o primeiro, segundo e terceiro quartis para o tempo até a falha ao tratamento foram de 65, 135 e 371 dias, respectivamente.

Utilizando a imputação de não-respondedores, as proporções de pacientes que atingiram remissão, cicatrização da mucosa e resposta clínica em 52 semanas no OCTAVE *Sustain* neste subgrupo foram de 10,3%, 12,6%, e 19,0%, respectivamente (Tabela 23). O motivo mais frequente para descontinuação neste subgrupo foi resposta clínica insuficiente, incluindo piora da RCU (69,5%).

Tabela 23. Desfechos da subanálise conduzida por Dubinsky et al., 2018. (75)

Desfechos de eficácia	Subgrupo de pacientes que interromperam o tratamento com tofacitinibe (N=174)¹
Eficácia em 52 semanas, n (%)	
Remissão	18 (10,3)
Cicatrização da mucosa	22 (12,6)
Resposta clínica	33 (19,0)
Segurança, n (%)	
EA	132 (75,9)
EAS	12 (6,9)
Descontinuação por EA	5 (2,9)
Descontinuação por resposta clínica insuficiente (inclusive piora da RCU)	121 (69,5)
Taxa cumulativa de evento estimada por período de tempo	
	Falha ao tratamento, n (%)²
<i>Baseline</i>	0 (0,0)
Semana 4	2 (1,2)
Semana 8	45 (26,6)

Semana 16	78 (46,3)
Semana 24	109 (65,3)
Semana 32	115 (69,1)
Semana 40	120 (72,2)
Semana 52	124 (75,3)
Tempo até o evento, dias	
Primeiro quartil	65
Segundo quartil	135
Terceiro quartil	371

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.¹ Pacientes com resposta clínica em oito semanas no tratamento de indução com tofacitinibe e randomizados para o grupo placebo no estudo OCTAVE *Sustain*. ² Baseado no N=169 de pacientes disponíveis.

Os autores concluíram que em pacientes com resposta inicial à terapia de indução com tofacitinibe por oito semanas, a falha ao tratamento ocorre em uma mediana de 135 dias após a interrupção do tratamento com este medicamento.

Lichtenstein *et al.*, 2018 (76)

Lichtenstein *et al.*, 2018 (76) publicaram os dados mais recentes (novembro, 2017) da eficácia e segurança do estudo OCTAVE *Open* (NCT01470612). Este estudo é aberto e de extensão em longo prazo, e foi conduzido em pacientes que completaram ou demonstraram falha ao tratamento no estudo OCTAVE *Sustain* ou que foram não respondedores nos estudos de indução OCTAVE *Induction 1* e 2. (47)

Dos 944 pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo (até 4,9 anos), 81,5% receberam tofacitinibe 10 mg 2x/dia, 34,5% descontinuaram por resposta clínica insuficiente e 6,9% descontinuaram por EA (excluindo piora da RCU). Os EA sérios e EA graves ocorreram em 14,8% e 9,9% dos pacientes, respectivamente. Os EA emergentes ao tratamento mais frequentes foram nasofaringite, piora da RCU e aumento da creatinofosfoquinase sérica.

As infecções sérias foram reportadas por cinco (2,9%) e 23 (3,0%) pacientes, a herpes zoster por 10 (5,7%) e 47 (6,1%) pacientes, e eventos cardiovasculares importantes por um (0,6%) e um (0,1%) dos pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia, respectivamente. Neoplasias (exceto câncer de pele não melanoma) foram reportadas por um (0,6%) e 12 (1,6%) pacientes, e o câncer de pele não melanoma foi reportado por quatro (2,3%)

e nove (1,2%) dos pacientes tratados com tofacitinibe 5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia, respectivamente.

Os resultados para os desfechos de eficácia (remissão, cicatrização da mucosa e resposta clínica) até o mês 24 estão descritos na Tabela 24.

Tabela 24. Desfechos e resultados de eficácia¹ reportados por Lichtenstein et al., 2018. (76)

Tratamento prévio no OCTAVE Sustain	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=66)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=76)	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10 mg 2x/dia (N=142)
Desfechos de eficácia - observado			
Remissão, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	49/58 (84,5)	60/74 (81,1)	109/132 (82,6)
Mês 12	50/58 (86,2)	56/68 (82,4)	106/126 (84,1)
Mês 24	26/33 (78,8)	32/42 (76,2)	58/75 (77,3)
Cicatrização da mucosa, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	56/61 (91,8)	68/75 (90,7)	124/136 (91,2)
Mês 12	51/58 (87,9)	63/70 (90,0)	114/128 (89,1)
Mês 24	30/34 (88,2)	38/43 (88,4)	68/77 (88,3)
Resposta clínica, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	57/58 (98,3)	70/74 (94,6)	127/132 (96,2)
Mês 12	58/58 (100,0)	63/68 (92,6)	121/126 (96,0)
Mês 24	32/33 (97,0)	41/42 (97,6)	73/75 (97,3)
Remissão – escore Mayo parcial, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	60/62 (96,8)	67/74 (90,5)	127/136 (93,4)
Mês 12	58/59 (98,3)	61/69 (88,4)	119/128 (93,0)
Mês 24	33/34 (97,1)	42/44 (95,5)	75/78 (96,2)
Desfechos de eficácia – imputação de não respondedores²			
Remissão, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	49/60 (81,7)	60/76 (78,9)	109/136 (80,1)
Mês 12	50/66 (75,8)	56/73 (76,7)	106/139 (76,3)
Mês 24	26/42 (61,9)	32/52 (61,5)	58/94 (61,7)
Cicatrização da mucosa, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	56/63 (88,9)	68/76 (89,5)	124/139 (89,2)
Mês 12	51/66 (77,3)	63/75 (84,0)	114/141 (80,9)
Mês 24	30/43 (69,8)	38/53 (71,7)	68/96 (70,8)
Resposta clínica, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	57/60 (95,0)	70/76 (92,1)	127/136 (93,4)
Mês 12	58/66 (87,9)	63/73 (86,3)	121/139 (87,1)
Mês 24	32/42 (76,2)	41/52 (78,8)	73/94 (77,7)
Remissão – escore Mayo parcial, n/N1 (%)			
<i>Baseline</i> , leitura central	66/66 (100,0)	76/76 (100,0)	142/142 (100,0)
Mês 2	60/63 (95,2)	67/76 (88,2)	127/139 (91,4)

Tratamento prévio no OCTAVE Sustain	Tofacitinibe 5mg 2x/dia (N=66)	Tofacitinibe 10mg 2x/dia (N=76)	Tofacitinibe 5mg 2x/dia ou 10 mg 2x/dia (N=142)
Mês 12	58/66 (87,9)	61/74 (82,4)	119/140 (85,0)
Mês 24	33/43 (76,7)	42/53 (79,2)	75/96 (78,1)

¹ Pacientes em remissão segundo leitura endoscópica central, na semana 52 do estudo OCTAVE *Sustain* (todos receberam tofacitinibe 5 mg 2x/dia no estudo OCTAVE *Open*). ² Os pacientes foram tratados como não respondedores após a descontinuação ou até a visita que alcançaram a eficácia caso tivessem permanecido no estudo. Entre a descontinuação e a visita poderiam ter alcançado a eficácia se tivessem permanecido no estudo. Não foram imputados dados *missing* para pacientes ainda no estudo.

Os autores concluíram que os dados de eficácia no estudo OCTAVE *Open* continuam a apoiar a eficácia a longo prazo do tofacitinibe (5mg 2x/dia e 10mg 2x/dia) em até 24 meses além da semana 52. Adicionalmente, não foram identificados novos achados de segurança.

Feagan *et al.*, 2018 (77)

Feagan *et al.*, 2018 (77) avaliaram os dados preliminares do estudo OCTAVE *Open* para pacientes não respondedores à terapia de indução com tofacitinibe durante os estudos OCTAVE *Induction 1* e 2. (47) O OCTAVE *Open* (NCT01470612) é um estudo aberto e de extensão em longo prazo.

Assim, os pacientes não respondedores à terapia de indução receberam tofacitinibe 10mg 2x/dia durante este estudo. Aqueles que não alcançaram resposta em dois meses descontinuaram o tratamento, de acordo com instruções do protocolo. Os desfechos avaliados foram resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa nos meses dois e 12. Os dados preliminares de segurança também foram avaliados.

Assim, nesta subanálise foram incluídos 295 pacientes que haviam sido tratados nos estudos de indução com tofacitinibe 10mg 2x/dia. Destes pacientes, 60,1%, 25,7% e 16,2% alcançaram resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão no mês dois, respectivamente. A Tabela 25 apresenta os resultados dos desfechos de eficácia nos meses dois e 12. As proporções de EAs e EA sérios foram de 52,2% e 3,7% no mês dois, respectivamente. Não foram observados novos achados de segurança.

Tabela 25. Desfechos e resultados de eficácia do tofacitinibe segundo a análise de Feagan et al., 2018. (77)

Desfechos de eficácia	Pacientes não respondedores à terapia de indução ¹	
	Mês 2	Mês 12
Dados observados²		
Resposta clínica, n (%)	155/228 (60,1)	121/134 (90,3)
Cicatrização da mucosa, n (%)	68/265 (25,7)	93/140 (66,4)
Remissão, n (%)	42/260 (16,2)	72/134 (53,7)
Imputação de não respondedores³		
Resposta clínica, n (%)	155/293 (52,9)	121/289 (41,9)
Cicatrização da mucosa, n (%)	68/294 (23,1)	93/294 (31,6)
Remissão, n (%)	42/293 (14,3)	72/289 (24,9)

¹ Pacientes não respondedores durante os estudos OCTAVE *Induction* 1 e 2 que receberam tofacitinibe 10 mg 2x/dia.

² População por intenção de tratar, os dados observados foram baseados na leitura local de exames de endoscopia no estudo OCTAVE *Open*. ³ População por intenção de tratar, os dados da imputação de não respondedores foram baseados a leitura local de exames de endoscopia no estudo OCTAVE *Open*, reportados até 08 de julho de 2018; pacientes que foram tratados como não respondedores entre a descontinuação até a visita poderiam ter alcançado a eficácia se tivessem permanecido no estudo. Não foram imputados dados faltantes para pacientes ainda no estudo.

Os autores concluíram que a resposta clínica foi alcançada pela maioria dos pacientes que falharam em atingir este desfecho com o tratamento de indução com tofacitinibe 10mg 2x/dia e que receberam mais oito semanas de terapia com tofacitinibe 10mg 2x/dia no estudo aberto. Adicionalmente, uma importante proporção destes pacientes alcançou remissão e/ou cicatrização da mucosa. Não foram encontrados novos achados de segurança em oito semanas adicionais de indução.

Panés et al., 2018 (78)

Panés et al., 2018 (78) avaliaram a eficácia e segurança do retratamento com tofacitinibe após interrupção, em pacientes com RCU no estudo aberto de extensão em longo prazo [OCTAVE *Open* (NCT01470612)]. Para isso foram coletados dados preliminares de julho (eficácia) e dezembro (segurança) de 2016.

Esta análise incluiu uma subpopulação de pacientes do OCTAVE *Open* que alcançaram resposta clínica em oito semanas do estudo de indução com o tratamento com tofacitinibe 10 mg 2x/dia, entraram no estudo OCTAVE *Sustain* recebendo placebo e que vivenciaram falha na terapia entre a semana oito e a semana 52, e subsequentemente entraram no OCTAVE *Open* e receberam tratamento com tofacitinibe 10mg 2x/dia. Os desfechos avaliados foram resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão em dois e 12 meses do OCTAVE *Open*. A segurança também foi avaliada.

Foram incluídos 914 pacientes no estudo OCTAVE *Open*, desses, 101 tinham apresentado resposta clínica com o tratamento com tofacitinibe durante os estudos de indução, seguida de falha terapêutica com o uso de placebo durante o estudo de manutenção. As proporções de pacientes com resposta clínica, cicatrização a mucosa e remissão foram, respectivamente, de 75,8%, 55,4% e 40,4% no mês dois e de 67,5%, 53,6% e 43,4% no mês 12 (Tabela 26). Os achados de segurança desta subpopulação foram compatíveis com a população geral.

Tabela 26. Desfechos e resultados de eficácia e segurança de acordo com a análise de Panés et al., 2018. (78)

Subpopulação de pacientes retratados com tofacitinibe (N=101)	
Eficácia, baseada no subescore endoscópico local, imputação de não respondedores	
Resposta clínica, n/N (%)	
<i>Baseline</i>	5/101 (5,0)
Mês dois	75/99 (75,8)
Mês 12	56/83 (67,5)
Cicatrização da mucosa, n/N (%)	
<i>Baseline</i>	3/101 (3,0)
Mês dois	56/101 (55,4)
Mês 12	45/84 (53,6)
Remissão, n/N (%)	
<i>Baseline</i>	0/101 (0,0)
Mês dois	40/99 (40,4)
Mês 12	36/83 (43,4)
Segurança	TI – pacientes com eventos por 100 pacientes-ano (IC 95%)
EAS	12,4 (7,2 a 19,9)
Infecções	55,4 (40,9 a 73,5)
Herpes zoster	3,6 (1,2 a 8,3)
Infecções sérias	2,1 (0,4 a 6,2)
Herpes zoster - EAS	0,0 (0,0 a 2,6)
Infecções oportunistas ¹	0,7 (0,0 a 3,9)
Malignidades (exceto câncer de pele não-melanoma) ¹	1,4 (0,2 a 5,1)
Câncer de pele não-melanoma ¹	0,0 (0,0 a 2,6)
Eventos cardiovasculares importantes ¹	0,0 (0,0 a 2,6)
Perfurações gastrointestinais ¹	0,0 (0,0 a 2,6)
Morte	1,4 (0,2 a 5,1) ²

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; TI: taxa de incidência; IC: intervalo de confiança. ¹ Por adjudicação. ² Causas de morte reportadas como: angiossarcoma hepático e leucemia mieloide aguda (N=1, cada).

Os autores concluíram que em pacientes com resposta prévia ao tofacitinibe, o retratamento após período de interrupção foi eficaz e bem tolerado, sem novos achados de segurança, apesar da interpretação dos EAs ser limitada pelo pequeno tamanho amostral.

O objetivo deste estudo foi examinar o perfil de segurança do tofacitinibe em pacientes com doenças inflamatórias intestinais a partir dos dados de uma coorte em seis centros terciários especializados no tratamento de RCU nos Estados Unidos. Foram coletadas informações sobre dados demográficos, variáveis específicas das DII, uso de medicamentos concomitantes e EAs (incluindo Herpes zoster, hiperlipidemia e leucopenia). EAs foram definidos como aqueles eventos sérios que pudesse colocar em risco a vida dos pacientes, resultando em hospitalização, invalidez ou descontinuação do tratamento. O perfil lipídico anormal foi definido como colesterol total de 200 mg/dl, LDL 130 mg/dl, HDL <40 mg/dl ou triglicerídeos 150 mg/dl.

Um total de 140 pacientes com DII foi analisado, sendo 125 com RCU, 11 com Doença de Crohn (DC) e 4 com DII indeterminada. A mediana de idade dos pacientes foi de 36 anos, sendo a maioria homens (77, 55%) com uma mediana de acompanhamento de 75,5 dias. A maioria dos pacientes (133, 95%) foi iniciada com dose de 10mg duas vezes ao dia, com 102 pacientes (72,9%) em tratamento contínuo até o momento. Dezenove pacientes experimentaram um EA, dos quais oito (42,1%) foram considerados graves e provocaram a interrupção do tratamento, sendo: cinco casos de Herpes-zoster, dois casos de leucopenia, e um caso de aumento da frequência urinária / incontinência.

Não houve diferenças significativas nas características basais entre aqueles com ou sem EA. Cinco pacientes (3,6%) iniciados na dose de 10mg 2x/dia tiveram Herpes-zoster e apresentavam idade mediana de 30 anos (variação de 16 a 47) e tempo médio de início do tratamento com tofacitinibe de sete semanas (variação de 5 a 24). Três desses pacientes eram do sexo feminino, enquanto dois eram afro-americanos e hispânicos, e um era caucasiano. Três dos cinco pacientes estavam recebendo corticoides concomitantemente e nenhum recebeu vacina contra Herpes-zoster. O Herpes-zoster se apresentou acometendo um único dermatomo em quatro pacientes e multi-dermatomo em um paciente. Cento e nove pacientes (77,9%) tiveram os níveis basais de lipídios verificados com 73 (52,1%) repetindo-se na semana oito. Nove dos 49 pacientes (18,4%) com lipídios previamente normais apresentaram lipídios anormais com oito semanas de tratamento com tofacitinibe, dos quais quatro foram tratados com estatina. Outros EAs relatados incluíram erupção cutânea (1 paciente) e dor nas articulações (1 paciente). Dezesesseis pacientes foram submetidos à cirurgia (4 com DC e 12 com RCU) nas quatro semanas da última dose de tofacitinibe. Cinco pacientes necessitaram de readmissão após 30 dias da cirurgia (3 com RCU e 2 com DC). Quatro pacientes (3 com RCU e 1

com DC) tiveram uma infecção após 30 dias da cirurgia. Nenhuma complicação trombótica no pós-operatório ou reoperações ocorreram dentro de 30 dias da cirurgia.

Segundo os autores, o perfil de segurança do tofacitinibe 10mg 2x/dia no tratamento das DII observado nesta avaliação de mundo real parece ser similar aquele observado nos ensaios clínicos.

Ungaro et al., 2019 (80)

Ungaro et al., 2019, (80) descreveram a eficácia do tofacitinibe no tratamento da RCU, a partir de dados de mundo real. Para isso, analisaram uma coorte retrospectiva e multicêntrica de seis centros nos Estados Unidos, contendo os dados de pacientes com RCU ativa que iniciaram o tratamento com tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia. O desfecho primário foi a resposta clínica (> 50% de redução nos sintomas) na semana 8, conforme determinado pela avaliação global do médico. Os desfechos secundários incluíram remissão clínica (sem sintomas) na semana 8, resposta clínica / remissão na semana 16 e cicatrização endoscópica (definida como escore endoscópico de Mayo ≤ 1 ou ausência de erosões / ulcerações) até 6 meses após o início do tratamento com tofacitinibe.

Um total de 123 pacientes com RCU foi incluído com mediana de idade de 38 anos (27-46) e 5 anos de duração da doença (2–9). Desses, 56,1% eram homens e 60,2% tinham pancolite, 28,5% nunca havia usado medicamentos biológicos, enquanto 40,7% tinham sido expostos a ambos (medicamentos biológicos anti-TNF e vedolizumabe). Noventa e seis pacientes completaram 8 semanas de tratamento com tofacitinibe, sendo que 60,8% deles apresentaram resposta clínica e 13,5% remissão clínica na semana 8. Na semana 16 (total n=74), 55,4% tiveram resposta clínica e 48,6% dos pacientes apresentaram remissão clínica. Cinquenta e sete (64,9%) apresentaram cura endoscópica. Uma proporção maior de pacientes que nunca havia recebido medicamentos biológicos obteve resposta clínica sem diferença entre aqueles expostos, tanto ao anti-TNF quanto ao vedolizumabe.

Pacientes com exposição prévia a duas classes de agentes biológicos (anti-TNF e vedolizumabe) apresentaram menores taxas de cicatrização endoscópica em comparação com aqueles expostos a nenhum ou um biológico prévio. O fato do paciente nunca ter sido exposto a biológicos e níveis de albumina superiores foram associados com maior chance de resposta na

semana 8, enquanto que pancolite, escore endoscópico de Mayo 3 no *baseline*, uso de corticoides concomitantes no início do uso do tofacitinibe e sexo masculino foram associados com menor chance de resposta. Na análise multivariada, o fato do paciente nunca ter usado medicamentos biológicos (OR 5,50, IC 95% 1,71-17,65), uso de corticoides concomitantes (OR 0,25, IC 95% 0,07-0,83) e sexo masculino (HR 0,25, IC 95% 0,08-0,83) foram associados com resposta na semana 8.

Os autores concluíram que o tofacitinibe é eficaz na indução de resposta clínica em pacientes com RCU em um cenário de mundo real, sendo que a exposição prévia a medicamentos biológicos está associada a uma menor chance de resposta clínica e cura endoscópica.

5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

O citrato de tofacitinibe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2012 e 2017, respectivamente. (12, 13) Na ANVISA, o medicamento foi aprovado para tratamento da artrite reumatoide em 2014, para artrite psoriásica em 2018 e para retocolite ulcerativa em 2019. (14, 55, 81)

Com relação a agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, em novembro de 2018, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o uso do tofacitinibe para pacientes adultos com RCU moderada a grave quando a terapia convencional ou os agentes biológicos não forem tolerados ou para os casos de resposta inadequada ao tratamento. (82)

Em termos de *diretrizes* médicas, o *American College of Gastroenterology* recomendou o uso de tofacitinibe para pacientes adultos com RCU moderada a grave para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia a biológicos e em pacientes que falharam previamente a terapia com agentes anti-TNF, (7) conforme já apresentado na seção 1.7.

6 METANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA

Com o objetivo de corroborar com os dados clínicos do tofacitinibe para tratamento da RCU ativa moderada a grave apresentados anteriormente e, considerando a ausência de estudos de comparação direta entre os medicamentos biológicos registrados no país para esta indicação, especialmente aqueles em processo preliminar de recomendação positiva de incorporação pela CONITEC, (11) foi realizada uma análise estatística de comparação indireta, com o objetivo de avaliar as possíveis diferenças entre as intervenções em termos de eficácia e segurança.

6.1 Objetivo

Avaliar a eficácia do tofacitinibe em relação aos medicamentos biológicos registrados no país para esta indicação e que estão em processo de avaliação de incorporação no SUS pela CONITEC (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) no tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou inibidores do fator de necrose tumoral (TNF). Os desfechos avaliados foram remissão clínica e resposta clínica.

Ressalta-se que as metanálises publicadas até o momento (51, 52) e descritas como evidências principais neste dossiê, não avaliam todos os desfechos de interesse para eficácia em toda a população ou são específicas para alguns subgrupos, o que corrobora a necessidade de uma análise adicional.

6.2 Método

6.2.1 Busca na literatura e critérios de inclusão

Foi realizada uma revisão sistemática para identificar os estudos que compararam tofacitinibe ao placebo conforme descrito em “4.2 Estratégia de busca”. Adicionalmente, buscas específicas para os comparadores foram realizadas em documentos do NICE, com o objetivo de identificar os estudos pivotais de cada comparador e suas subanálises, tendo placebo como comparador comum. Uma busca adicional foi realizada em revisões sistemáticas e metanálises mais recentes sobre tais fármacos. Foram incluídos apenas ECR de fase III que avaliaram

adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe, em 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 ou biológicos.

6.2.2 Análise estatística

Para a comparação dos quatro medicamentos incluídos na análise (adalimumabe, golimumabe, infliximabe, vedolizumabe) *versus* tofacitinibe, adotou-se como desfecho primário a remissão clínica, sendo a resposta clínica considerada um desfecho secundário (Tabela 27).

Tabela 27. Definição dos desfechos incluídos na metanálise indireta dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

Desfecho	Definição
Remissão clínica	Escore Mayo total ≤ 2 , sem subescore individual > 1
Resposta clínica	Redução do escore Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$, com redução do subescore de sangramento retal ≥ 1 ponto ou subescore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1.

A remissão clínica foi adotada como desfecho primário por apresentar maior relevância clínica quanto à eficácia dos medicamentos utilizados para o tratamento da RCU e para se estabelecer a equivalência entre os tratamentos. É importante ressaltar que a definição de equivalência não implica em igualdade de eficácia, mas que as diferenças existentes não apresentam magnitude suficiente para que um medicamento deva ser escolhido para o tratamento em detrimento a outra terapia.

Inicialmente, os estudos por comparador específico *versus* placebo foram agrupados por meio de uma metanálise de resultados agrupados (*pooled results analysis*) para cada um dos desfechos avaliados, com cada um dos medicamentos envolvidos na metanálise como um subgrupo. Havendo diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos, uma metanálise de comparação indireta foi realizada, através do método de Bucher⁶, para se identificar a presença de diferenças estatisticamente significativas entre tofacitinibe e seus

⁶ Este método é considerado aceitável e recomendado por diversas agências de ATS ao redor do mundo.

comparadores. Dada a heterogeneidade dos estudos, adotou-se um modelo efeitos aleatórios para a análise de resultados agrupados. (83)

6.3 Resultados

6.3.1 Estudos incluídos e desfechos

A) Pacientes *naïves* a anti-TNF

A Tabela 28 e Tabela 29 apresentam os estudos incluídos para a pacientes *naïves* a anti-TNF, para os desfechos de remissão clínica em oito semanas e resposta clínica em oito semanas, respectivamente.

Tabela 28. Estudos incluídos para pacientes *naïves* a anti-TNF: Remissão clínica em 8 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE <i>Induction</i> 1	Tofacitinibe	56/222	9/57
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE <i>Induction</i> 2	Tofacitinibe	43/195	4/47
Reinisch et al., 2011 (65)	ULTRA 1 ITT-A3	Adalimumabe	24/130	12/130
Sandborn et al., 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	32/150	16/145
Suzuki et al., 2013 (63)	JAPIC CTI-090718	Adalimumabe	9/90	11/96
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 1	Infliximabe	47/121	18/121
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 2	Infliximabe	41/121	7/123
Jiang et al., 2015 (69)	-	Infliximabe	22/41	9/41
Feagan et al., 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	30/130	5/76
Sandborn et al., 2014 (67)	PURSUIT-SC	Golimumabe	45/253	16/251

Tabela 29. Estudos incluídos para pacientes *naïves* a anti-TNF: Resposta clínica em 8 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE <i>Induction</i> 1 & 2	Tofacitinibe	267/417	43/104
Reinisch et al., 2011 (65)	ULTRA 1 ITT-A3	Adalimumabe	71/130	58/130
Sandborn et al., 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	89/150	56/145
Suzuki et al., 2013 (63)	JAPIC CTI-090718	Adalimumabe	45/90	34/96
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 1	Infliximabe	32/41	15/41
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 2	Infliximabe	84/121	45/121
Jiang et al., 2015 (71)	-	Infliximabe	78/121	36/123
Feagan et al., 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	69/130	20/76
Sandborn et al., 2014 (67)	PURSUIT-SC	Golimumabe	129/253	76/251

B) Pacientes previamente tratados com anti-TNF

A Tabela 30 apresenta os estudos incluídos para a pacientes previamente tratados com anti-TNF, para o desfecho de remissão clínica em 8 semanas.

Tabela 30. Estudos incluídos para pacientes previamente tratado com anti-TNF: Remissão clínica em 8 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE Induction 1	Tofacitinibe	32/254	1/65
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE Induction 2	Tofacitinibe	28/234	0/65
Sandborn et al., 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	9/98	7/101
Feagan et al., 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	8/82	2/63

C) Pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF

A Tabela 31 e Tabela 32 apresentam os estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF, para os desfechos de remissão clínica em 8 semanas e 52 semanas, respectivamente. Já a Tabela 33 e Tabela 34 apresentam os estudos para o desfecho de resposta clínica em 8 e 52 semanas, respectivamente.

Tabela 31. Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Remissão clínica em 8 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn, 2017 (47)	OCTAVE Induction 1	Tofacitinibe	88/476	10/122
Sandborn, 2017 (47)	OCTAVE Induction 2	Tofacitinibe	71/429	4/112
Reinisch, 2011 (65)	ULTRA 1 ITT-A3	Adalimumabe	24/130	12/130
Sandborn, 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	41/248	23/246
Suzuki, 2013 (63)	JAPIC CTI-090718	Adalimumabe	9/90	11/96
Rutgeerts, 2005 (70)	ACT 1	Infliximabe	47/121	18/121
Rutgeerts, 2005 (70)	ACT 2	Infliximabe	41/121	7/123
Jiang, 2015 (69)	-	Infliximabe	22/41	9/41
Feagan, 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	38/225	8/149
Sandborn, 2014 (67)	PURSUIT-SC	Golimumabe	45/253	16/251

Tabela 32. Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Remissão clínica em 52 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE Sustain	Tofacitinibe	68/198	22/198
Sandborn et al., 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	43/248	21/246
Suzuki et al., 2013 (63)	JAPIC CTI-090718	Adalimumabe	18/90	7/96
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 1	Infliximabe	42/121	20/121
Feagan et al., 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	51/122	20/126

Tabela 33. Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 8 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE Induction 1	Tofacitinibe	285/476	40/122
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE Induction 2	Tofacitinibe	236/429	32/112
Reinisch et al., 2011 (65)	ULTRA ITT-A3	Adalimumabe	71/130	58/130
Sandborn et al., 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	125/248	85/246
Suzuki et al., 2013 (63)	JAPIC CTI-090718	Adalimumabe	45/90	34/96
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 1	Infliximabe	84/121	45/121
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 2	Infliximabe	78/121	36/123
Jiang et al., 2015 (69)	-	Infliximabe	32/41	15/41
Feagan et al., 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	106/225	38/149
Sandborn et al., 2014 (67)	PURSUIT-SC	Golimumabe	129/253	76/251

Tabela 34. Estudos incluídos para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 52 semanas.

Estudo, ano	Acrônimo	Intervenção	Intervenção	Placebo
Sandborn et al., 2017 (47)	OCTAVE Sustain	Tofacitinibe	102/198	40/198
Sandborn et al., 2012 (64)	ULTRA 2	Adalimumabe	75/248	45/246
Suzuki et al., 2013 (63)	JAPIC CTI-090718	Adalimumabe	28/90	17/96
Rutgeerts et al., 2005 (70)	ACT 1	Infliximabe	55/121	24/121
Feagan et al., 2013 (71)	GEMINI 1	Vedolizumabe	69/122	30/126
Sandborn et al., 2014 (67)	PURSUIT-M	Golimumabe	71/151	48/154

6.3.2 Metanálise de resultados agrupados (*pooled results analysis*)

A) Pacientes naíves a anti-TNF

A Figura 5 e Figura 6 apresentam os resultados da metanálise de resultados agrupados para os desfechos de remissão clínica em 8 semanas e resposta clínica em 8 semanas, respectivamente. Para o desfecho de remissão clínica em 8 semanas houve equivalência estatística entre todos os comparadores. Desta forma, pode-se afirmar não haver diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e os medicamentos biológicos.

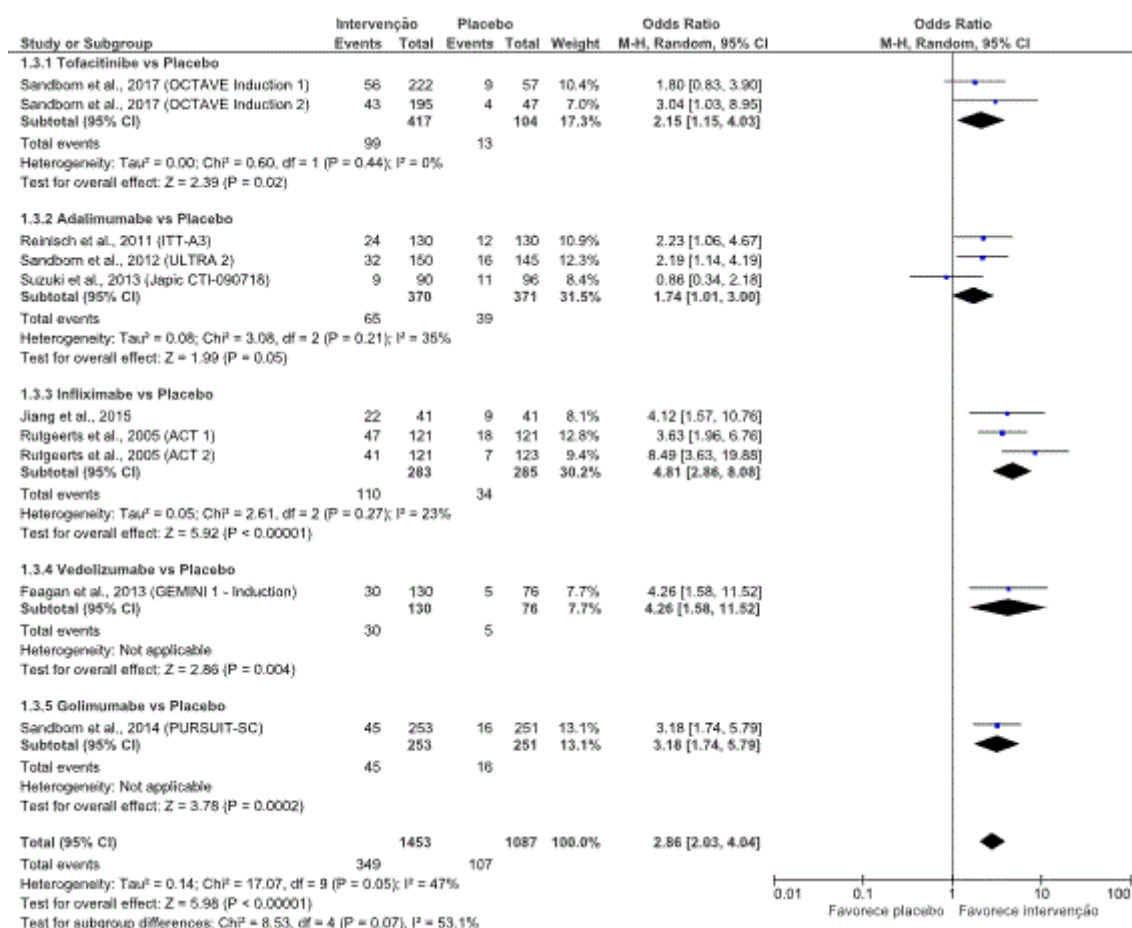


Figura 5. Metanálise de resultados agrupados para pacientes *naïves* a anti-TNF, remissão clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.

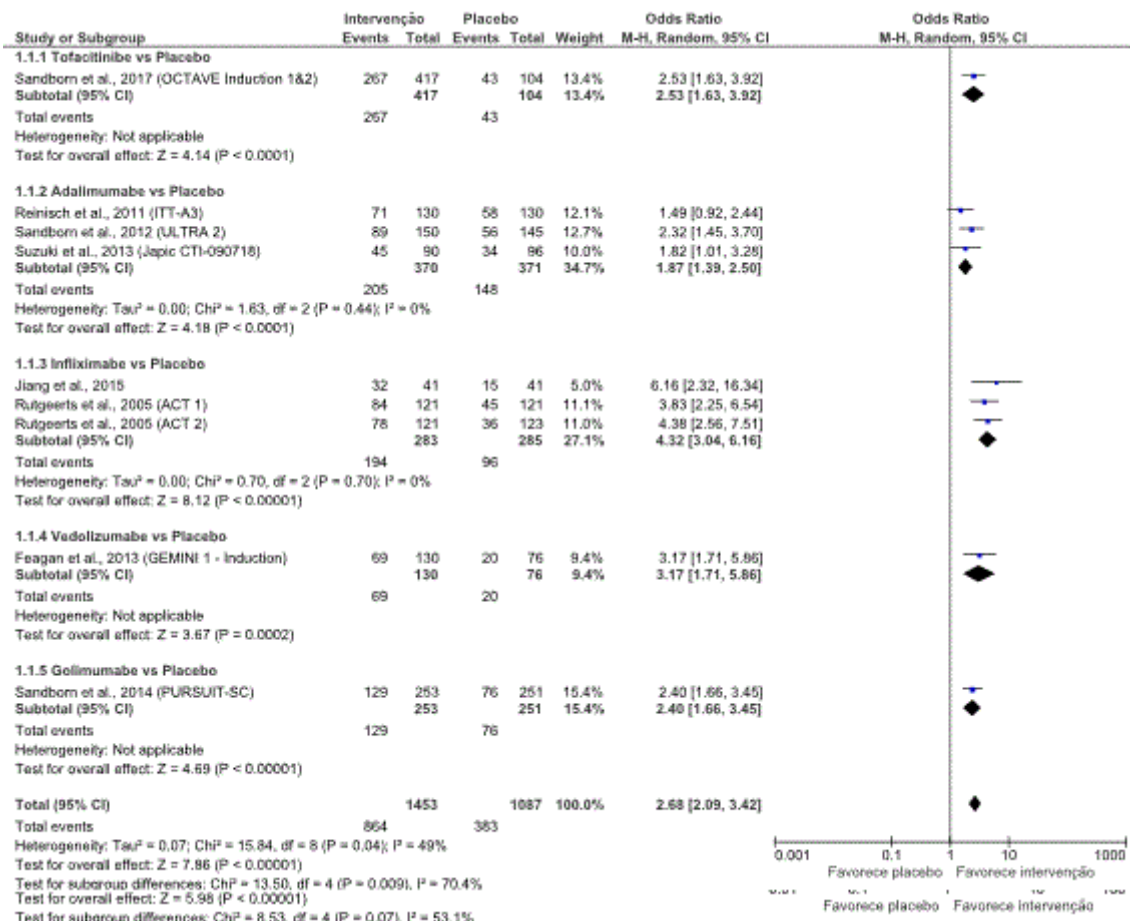


Figura 6. Metanálise de resultados agrupados para pacientes *naïves* a anti-TNF, resposta clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.

Para o desfecho de resposta clínica em 8 semanas, os resultados indicam haver diferenças entre os subgrupos. Desta forma, avaliou-se se há diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e seus comparadores, quanto ao desfecho de resposta clínica em 8 semanas, por meio de uma metanálise de comparação indireta (ver resultados na seção 5.3.3).

B) Pacientes previamente tratados com anti-TNF

A Figura 7 apresenta os resultados da metanálise de resultados agrupados para os desfechos de remissão clínica em 8 semanas. Para o desfecho de remissão clínica em 8 semanas houve equivalência estatística entre todos os comparadores. Desta forma, pode-se afirmar não haver diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e seus comparadores.

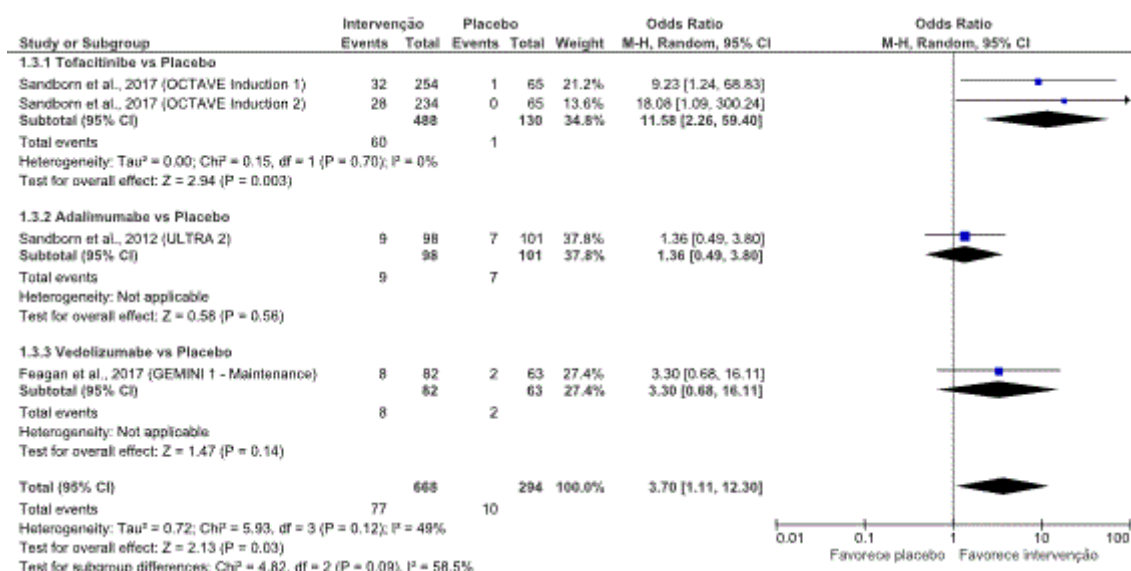


Figura 7. Metanálise de resultados agrupados para pacientes previamente tratados com anti-TNF, Remissão clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.

C) Pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF

A Figura 8 e Figura 9 apresentam os resultados da metanálise de resultados agrupados para os desfechos de remissão clínica em 8 e em 52 semanas, respectivamente. Já a Figura 10 e Figura 11 apresentam os resultados para o desfecho de resposta clínica em 8 e em 52 semanas, respectivamente.

Para o desfecho de remissão clínica em 8 e em 52 semanas houve equivalência estatística entre todos os comparadores. Dessa forma, pode-se afirmar não haver diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e seus comparadores, quanto ao desfecho de remissão clínica em 8 e em 52 semanas.

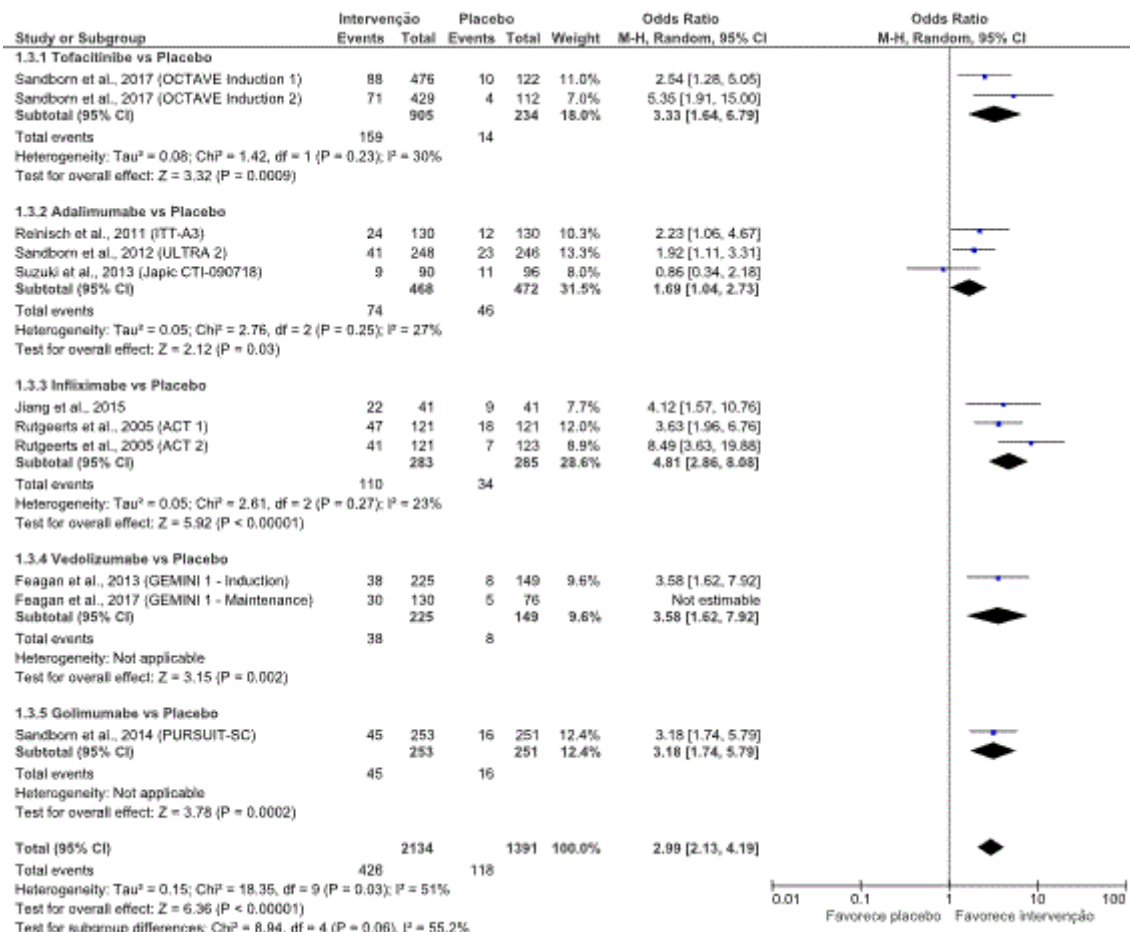


Figura 8. Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF, remissão clínica em 8 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.

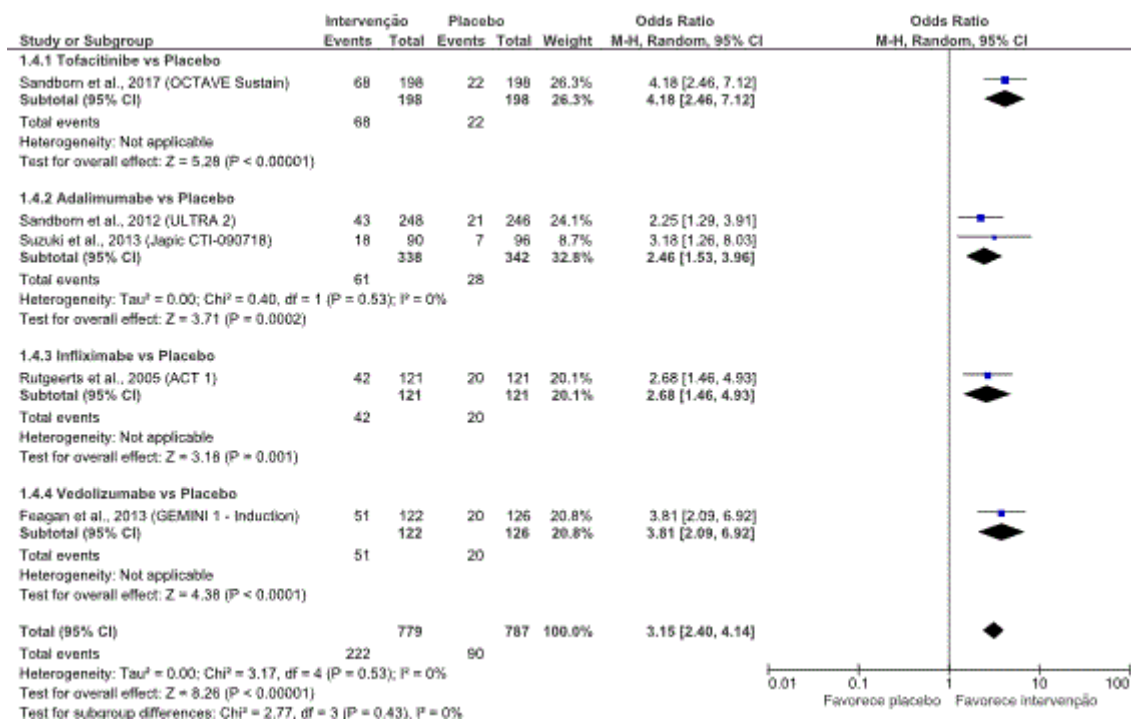


Figura 9. Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF, remissão clínica em 52 semanas, na comparação indireta entre tofacitinibe e seus comparadores definidos previamente, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave.

Para o desfecho de resposta clínica em 8 e em 52 semanas, os resultados indicam haver diferenças entre os subgrupos. Portanto, avaliou-se se há diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e seus comparadores, por meio de uma metanálise de comparação indireta (ver resultados na seção 6.3.3).

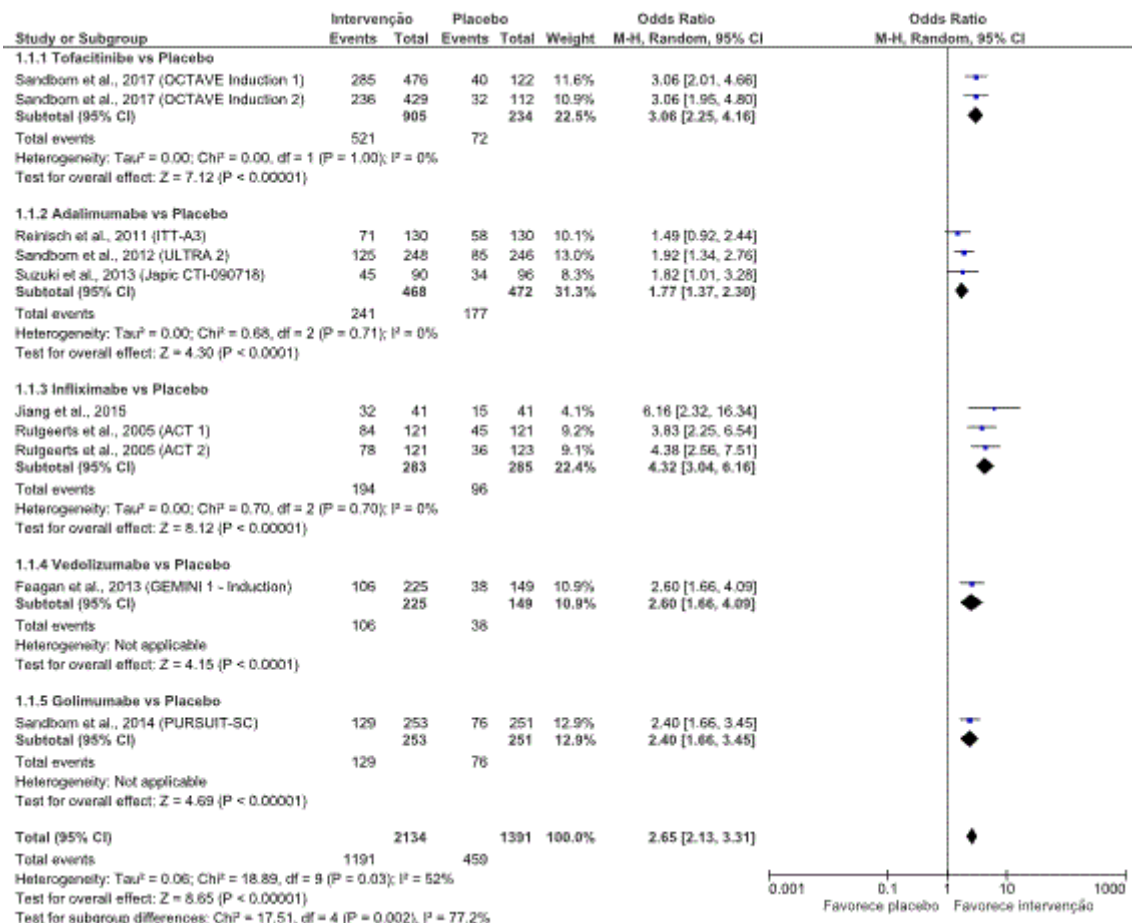


Figura 10. Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 8 semanas.

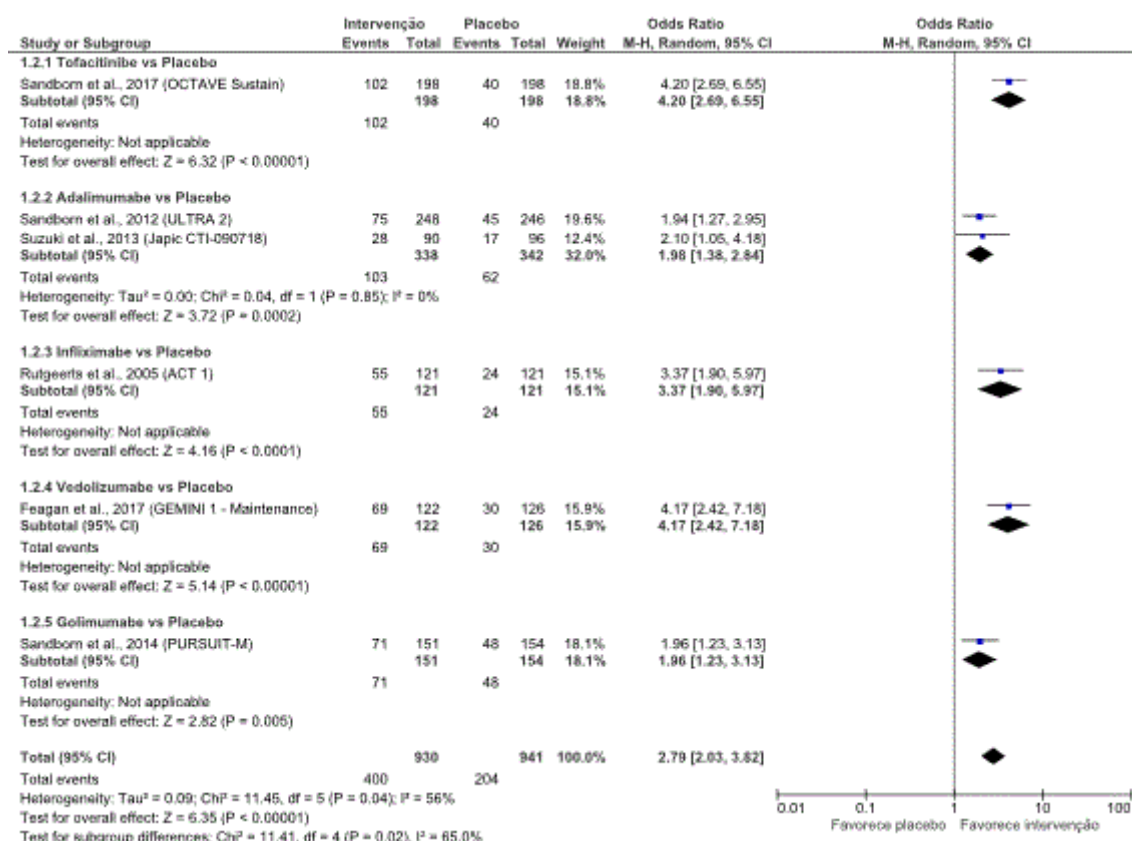


Figura 11. Metanálise de resultados agrupados para pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF: Resposta clínica em 52 semanas.

6.3.3 Metanálise de comparação indireta

Para a determinação de diferenças estatisticamente significativas adotou-se um nível de confiança de 5%. Os resultados foram apresentados como *odds ratio* (OR) com IC 95%.

A) Pacientes naïves a anti-TNF

Como os resultados da metanálise de resultados agrupados apresentou equivalência estatística entre todos os comparadores para o desfecho de remissão clínica em 8 semanas, não foram calculados os respectivos ORs.

A Tabela 35 apresenta os resultados da metanálise de comparação indireta dois a dois de tofacitinibe *versus* seus comparadores para o desfecho de resposta clínica em 8 semanas. Apesar da metanálise de resultados agrupados apresentar diferença entre os grupos, quando comparado ao tofacitinibe, todos os comparadores mostraram equivalência estatística para este desfecho.

Tabela 35. Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes *naïves* a anti-TNF.

Comparador	OR (IC 95%) (tofacitinibe vs. comparador)*
	Resposta clínica em 8 semanas
Adalimumabe	1,35 (0,79 – 2,32)
Infliximabe	0,59 (0,33 – 1,04)
Vedolizumabe	0,80 (0,37 – 1,73)
Golimumabe	1,05 (0,59 – 1,89)

* Valores menores que 1 favorecem o comparador.

Pacientes previamente tratados com anti-TNF

Tendo em vista que a metanálise de resultados agrupados apresentou equivalência estatística entre todos os comparadores para o desfecho de remissão clínica em 8 semanas, não foram calculados os respectivos ORs.

B) Pacientes com ou sem exposição prévia a anti-TNF

Uma vez que a metanálise de resultados agrupados apresentou equivalência estatística entre todos os comparadores para o desfecho de remissão clínica em 8 e em 52 semanas, não foram calculados os respectivos ORs. Os resultados da metanálise de comparação indireta para as comparações dois a dois de tofacitinibe *versus* seus comparadores para o desfecho de resposta clínica em 8 e em 52 semanas são apresentados na Tabela 36.

Tabela 36. Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes com ou sem exposição a anti-TNF.

Comparador	OR (IC 95%) (tofacitinibe vs. comparador)*	
	Resposta clínica em 8 semanas	Resposta clínica em 52 semanas
Adalimumabe	1,73 (1,15 – 2,61) **	2,12 (1,18 – 3,81) **
Infliximabe	0,71 (0,44 – 1,14)	1,25 (0,59 – 2,61)
Vedolizumabe	1,18 (0,67 – 2,05)	1,01 (0,49 – 2,06)
Golimumabe	1,28 (0,78 – 2,08)	1,51 (0,86 – 2,63)

* Valores menores que 1 favorecem o comparador, ** Resultados estatisticamente significativos.

Pode-se concluir que, indiretamente, com base nos resultados apresentados, tofacitinibe apresentou superioridade quando comparado ao adalimumabe e equivalência aos demais comparadores para o desfecho de resposta clínica em 8 e em 52 semanas. Por esse motivo, como para todos os outros medicamentos biológicos avaliados (infliximabe, golimumabe e vedolizumabe) adotou-se como análise econômica, o modelo de custo-minimização, como mostrado no capítulo a seguir.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DOS SUS

7.1 Objetivo

Elaborar uma avaliação econômica do uso de tofacitinibe no tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou anti-TNF, por meio de uma análise de custo-minimização.

7.2 População-alvo

Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF.

7.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de um ano (52 semanas). Este horizonte de tempo foi considerado suficiente para avaliar as variações de custo de tratamento com medicamentos sob a perspectiva do SUS, seguindo o mesmo padrão adotado previamente em análises com escopo similar ao proposto neste documento, como o Relatório de Recomendação da CONITEC referente a incorporação de certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave, publicado em janeiro de 2017. (84)

7.4 Perspectiva

A análise foi conduzida da perspectiva do SUS.

7.5 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o tofacitinibe e os comparadores foram adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe. A seleção dos medicamentos biológicos objetos de comparação deve-se ao fato da CONITEC, em sua 79ª reunião, ter realizado a apreciação inicial

dos medicamentos biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) para o tratamento da RCU moderada a grave. (11)

7.6 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto, pois de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, (85) a taxa de desconto é somente utilizada em análises com horizonte temporal superior a um ano.

7.7 Desfechos

Os desfechos econômicos contemplados na análise foram custos médicos diretos, em particular, o custo de aquisição dos medicamentos avaliados. Não foram incluídos os seguintes custos:

- a) Custos com material necessário para infusão, pois possuem um valor de reembolso muito pequeno para o SUS e não influenciariam o resultado da análise.
- b) Custo de acompanhamento dos pacientes tratados, visto que esta opção se baseia no fato de que estes custos se mostram redundantes, pois entram igualmente em todos os braços comparadores, não proporcionando custo adicional ao tratamento;
- c) Custos indiretos, como aqueles relacionados ao absenteísmo, não foram considerados, uma vez que a perspectiva adotada se baseia no SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. (85)

7.8 Modelo econômico

Foi desenvolvida uma análise de custo-minimização com base na eficácia equivalente dos medicamentos biológicos para o tratamento da RCU (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) e tofacitinibe. Esta análise é definida como um tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação

apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na prática clínica. Adotou-se esse modelo, visto que a metanálise indireta mostrou similaridade de efetividade entre a intervenção e os comparadores, como mostrado no capítulo anterior, exceto para o adalimumabe que o tofacitinibe se mostrou mais efetivo no desfecho resposta clínica em 8 e 52 semanas.

7.9 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados no modelo referem-se exclusivamente aos custos de aquisição dos medicamentos comparadores, adotando-se os preços de aquisição pelo Ministério da Saúde e que foram devidamente publicados no Diário Oficial da União. Esses preços foram obtidos do Painel de Preços do Ministério da Economia ou do Banco de Preços em Saúde, (86) considerando-se o preço público mais atualizado até a elaboração deste documento, com exceção do vedolizumabe.

No dia 16 de maio de 2019 foi efetuada, pelo Ministério da Saúde, a aquisição de nove unidades de vedolizumabe 300mg com o preço unitário de R\$ 11.596,97, equivalente ao seu preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 18% de ICMS registrado na CMED. Por outro lado, o Relatório da CONITEC nº 450, publicado em maio de 2019, propõe o preço de R\$ 4.754,11 por unidade de vedolizumabe 300mg para a incorporação para o tratamento da doença de Crohn. Assim, este foi o valor utilizado na presente análise⁷. (87)

No caso do tofacitinibe, considerou-se o preço de R\$ 910,00 a caixa contendo 60 comprimidos, quantidade suficiente para o tratamento de um paciente por um mês, na dose de manutenção⁸. Sobre este preço proposto para incorporação, cabem os seguintes comentários:

- a) Esse preço corresponde a 84% de redução em relação ao Preço Fábrica 18% publicado pela CMED em julho de 2019;

⁷ É importante ressaltar que, para o vedolizumabe 300mg, adotou-se o menor preço numa situação mais conservadora na perspectiva do Ministério da Saúde; portanto, aqui não se está fazendo nenhum julgamento em relação ao preço ou limiar de preço para este medicamento no contexto desta análise.

⁸ Para o tratamento de indução, a quantidade mensal do tofacitinibe por paciente é de 120 comprimidos, sendo que esta quantidade foi considerada em todas as análises, ao custo de R\$ 910,00 a caixa com 60 comprimidos, totalizando R\$ 1.820,00.

- a) Em relação ao PMVG publicado pela CMED em julho de 2019, o preço de R\$ 910,00 corresponde a um desconto de 80%;
- b) **Esse medicamento possui carga tributária de ICMS (18%) e PIS/COFINS (12%), totalizando uma carga tributária de 30%, o que não acontece com os outros medicamentos biológicos em discussão atualmente (adalimumabe, infliximabe e golimumabe), exceto o vedolizumabe.** Portanto, o preço e, conseqüentemente, o custo de tratamento de manutenção com o tofacitinibe (R\$ 910,00) corresponde ao medicamento onerado de tais impostos. Caso o MS busque a desoneração, o preço isento de ICMS e PIS/COFINS é de R\$ 637,00 para a dose de manutenção e R\$ 1.274,00 para a dose de indução.

Os regimes posológicos dos comparadores incluídos na análise foram obtidos de suas respectivas bulas e estão descritos na Tabela 37. (54, 56-59)

Tabela 37. Posologia e custo unitário do tofacitinibe e seus comparadores.

Medicamento	Posologia	Quantidade ano 1	Quantidade demais anos, por ano	Custo unitário
Adalimumabe 40 mg¹	160mg na semana 0; 80 mg na semana 2 e posteriormente 40 mg a cada 2 semanas.	30	26	R\$477,34
Golimumabe 50 mg¹	200 mg na semana 0; 100mg na semana 2 e posteriormente: 100 mg ou 50 mg a cada 4 semanas, para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg ou menor que 80 kg, respectivamente	30	26	R\$1.166,03
Infliximabe 100 mg¹	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6, e posteriormente, a cada 8 semanas	24	18	R\$812,97
Vedolizumabe 300 mg²	300 mg nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente 300 mg a cada 4 semanas	8	6	R\$4.754,11
Tofacitinibe 5 mg³	10 mg duas vezes ao dia nas semanas de 0 a 8 e posteriormente 5 mg duas vezes ao dia.	840	728	R\$15,17

¹ Preços obtidos do Painel de Preços do Ministério da Economia ou do Banco de Preços em Saúde. (86)

² Preço obtido do Relatório da CONITEC n° 450 de maio de 2019. (87)

³ Preço proposto para incorporação.

Para a definição da dose média do infliximabe (peso-dependente), assumiu-se o peso médio de 67,5 kg, por paciente. Este parâmetro foi posteriormente testado em análise de sensibilidade. Ressalta-se que ao considerar o peso médio de 67,5 kg, a dose recomendada por aplicação para o infliximabe é de 337,5 mg. Inicialmente, considerou-se a utilização de três frascos de 100mg por dose, arredondando o número de frascos para baixo. Em uma análise de sensibilidade, foi considerada a alteração no peso médio do paciente, permitindo a avaliação do custo de tratamento anual com quatro frascos por dose para avaliar o impacto da premissa adotada para o custeio deste comparador.

7.10 Resultados

Considerando as posologias e os custos unitários, calculou-se o custo anual de tratamento para cada comparador avaliado. A Tabela 38 apresenta o custo anual para o primeiro ano de tratamento, considerando a indução, e para os anos subsequentes de manutenção do tratamento.

Tabela 38. Custo de tratamento por paciente da retocolite ulcerativa com tofacitinibe e os medicamentos biológicos comparadores.

Medicamento	Custo de tratamento por paciente por ano	
	Ano 1	Demais anos (manutenção)
Tofacitinibe	R\$12.740,00	R\$11.041,33
Adalimumabe	R\$14.320,20	R\$12.410,84
Golimumabe	R\$34.980,90	R\$30.316,78
Infliximabe	R\$19.511,28	R\$14.633,46
Vedolizumabe	R\$38.032,88	R\$28.524,66

A Tabela 39 e Tabela 40 apresentam as diferenças absolutas e percentuais dos custos de tratamento do tofacitinibe e dos medicamentos biológicos.

Tabela 39. Diferença no custo anual por paciente no tratamento da retocolite ulcerativa entre tofacitinibe e os medicamentos biológicos comparadores.

Tofacitinibe versus Comparador	Diferença do custo de tratamento por paciente por ano	
	Ano 1	Demais anos (manutenção)
Adalimumabe	-R\$1.580,20	-R\$1.369,51
Golimumabe	-R\$22.240,90	-R\$19.275,45
Infliximabe	-R\$6.771,28	-R\$3.592,13
Vedolizumabe	-R\$25.292,88	-R\$17.483,33

Tabela 40. Diferença no custo anual por paciente da retocolite ulcerativa entre tofacitinibe e os medicamentos biológicos comparadores.

Tofacitinibe vs Comparador	Diferença percentual do custo de tratamento por paciente por ano	
	Ano 1	Demais anos (manutenção)
Adalimumabe	-11%	-11%
Golimumabe	-64%	-64%
Infliximabe	-35%	-25%
Vedolizumabe	-67%	-61%

Os resultados da análise de custo-minimização mostram que o tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento por paciente por ano em relação a todos os medicamentos biológicos avaliados. No ano 1, essas diferenças foram de R\$ 1.580,20, R\$6.771,28, R\$22.240,90 e R\$25.292,88 quando comparado ao adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe, respectivamente.

Ao considerar os demais anos, que correspondem ao tratamento de manutenção, a diferença no custo anual de tratamento por paciente a favor do tofacitinibe foi de R\$ 1.369,71, R\$3.592,13, R\$17.483,33 e R\$19.275,45, respectivamente, ao comparar com adalimumabe, infliximabe, vedolizumabe e golimumabe.

7.11 Análise de sensibilidade univariada

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. As análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Levando esses pontos em consideração, decidiu-se por variar o peso médio dos pacientes, tendo em vista que o infliximabe possui regime posológico peso-dependente, permitindo avaliar a influência deste parâmetro no custo de tratamento anual dos pacientes. Para a presente análise, o peso médio de 67,5kg foi variado de 60kg a 80kg.

A alteração do peso médio para 80kg leva a um aumento do número de frascos de infliximabe necessários por dose, pois, de acordo a posologia de 5mg/kg, serão necessários quatro frascos por aplicação. Com esta variação, o custo anual de tratamento para este comparador aumenta substancialmente, chegando ao valor de R\$ 26.015,04 no primeiro ano e R\$ 19.511,28 nos demais anos. A variação mínima de 60kg não provocou alteração no número de frascos necessários por dose, conseqüentemente, não houve alteração no custo de tratamento anual

O resultado da análise de sensibilidade univariada não alterou o cenário-base apresentado, ou seja, o parâmetro não mostrou sensibilidade suficiente para modificar o cenário de menor custo de tratamento anual, por paciente do tofacitinibe em relação aos seus comparadores.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma determinada tecnologia. A sua finalidade é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto específico de saúde. A AIO permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

A presente análise foi desenvolvida com o intuito de estimar a economia gerada para o orçamento do Ministério da Saúde em relação aos medicamentos biológicos para tratamento da RCU moderada a grave, visto ser o principal ente responsável pelo financiamento desse tipo de medicamento no SUS. A hipótese da economia é sustentada pelos resultados da análise de custo-minimização mostrados anteriormente.

8.1 População elegível

O cálculo da estimativa da população elegível foi realizado por meio de dados epidemiológicos, considerando-se, portanto, os dados da literatura. Lima *et al.*, 2018 (22) e Galhardi *et al.*, 2018 (23) avaliaram a prevalência das DII, doença de Crohn e RCU nos estados do Espírito Santo e São Paulo, respectivamente. Para a presente análise, foram considerados os valores médios da prevalência e incidência da RCU apresentados nesses dois estudos, sendo de 26,20 e 6,23 por 100.000 habitantes, respectivamente.

Para a segmentação da gravidade da doença, utilizou-se os dados do estudo elaborado por Souza *et al.*, 2008, (88) um estudo epidemiológico da DII em residentes do estado do Mato Grosso. Segundo o estudo, foram registrados 31,9% de casos moderados e 26,7% de casos graves, resultando em uma somatória de 58,60% de casos considerados moderados ou graves.

Segundo o estudo realizado por Park *et al.* em 2015, (8) entre 20-40% dos pacientes com RCU não respondem ao tratamento com as terapias atualmente disponíveis no SUS. Para a presente análise, utilizou-se a média de 30%.

Em síntese, a estimativa da população de pacientes com RCU elegíveis para o tratamento com medicamentos biológicos ou tofacitinibe foi calculada da seguinte maneira:

- a) Número de pessoas adultas (≥ 18 anos) obtido da projeção populacional realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 155.633.541 habitantes para o ano de 2019; (89)
- b) Nessa população, aplicou-se a prevalência de 26,20/100.00 habitantes para identificar o número total de pacientes com RCU no país em 2019; (22, 23)
- c) Desse total, aplicou-se o percentual de 58,6% para a definição da população com RCU de intensidade moderada a grave no ano; (88)
- d) Sobre esta população, aplicou-se a taxa média de 30% para a definição da população com RCU moderada a grave que não respondeu ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais; (8)
- e) Para a definição da população dos anos seguintes (2020 a 2024), aplicou-se a incidência de 6,23/100.000 sobre a prevalência calculada no item “b”. (22, 23)

O resultado dessa estimativa está mostrado na Tabela 41.

É importante ressaltar que, para a definição da população-alvo, optou-se pelo método epidemiológico e não pelos dados calculados pela CONITEC em sua consulta pública nº 44/2019 porque a Pfizer não tem acesso à quantidade de procedimentos aprovados para os CID-10 compatíveis com a RCU e para os medicamentos ofertados pelo SUS para esta condição clínica. Mesmo assim, após todos os cálculos de impacto orçamentário com a estimativa populacional epidemiológica, são apresentadas as estimativas de economia, utilizando-se a população estimada pela CONITEC.

Tabela 41. Paciente com retocolite ulcerativa elegíveis ao tratamento com medicamentos biológicos ou tofacitinibe.

Parâmetro	2019	2020	2021	2022	2023	2024
População adulta	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796	165.649.923
Pacientes com RCU	40.776	50.605	60.564	70.648	80.852	91.172
Prevalência	40.776					
Incidência		9.830	9.959	10.084	10.204	10.320
RCU moderada a grave	23.895	29.655	35.491	41.400	47.379	53.427
Falhos à terapia convencional	7.168	8.896	10.647	12.420	14.214	16.028

8.2 Participação de mercado

Como os medicamentos biológicos não estão incorporados no SUS, foram utilizados alguns cenários para estimar as suas participações no sistema de saúde, já considerando o teor da consulta pública da CONITEC nº 44/2019.

8.2.1 Cenário 1

O primeiro cenário de referência, apresentado na Tabela 42, considera os dados de participação de mercado disponibilizados no relatório de recomendação da CONITEC para o adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para RCU moderada a grave, publicado em julho de 2019. (11) Naquele contexto, empregou-se uma participação de 35% para infliximabe e vedolizumabe e 15% para adalimumabe e golimumabe.

Tabela 42. Participação de mercado público dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário referência – Cenário 1.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%
Golimumabe	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%
Infliximabe	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%
Vedolizumabe	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%	35,00%
Tofacitinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do tofacitinibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de 8% em 2020 com um aumento anual de 4%, chegando a 22% em 2024 (Tabela 43). Vale ressaltar que a participação de mercado do tofacitinibe é reduzida proporcionalmente entre todos os comparadores biológicos.

Tabela 43. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário projetado – Cenário 1.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	13,80%	13,20%	12,60%	12,30%	11,70%
Golimumabe	13,80%	13,20%	12,60%	12,30%	11,70%
Infliximabe	32,20%	30,80%	29,40%	28,70%	27,30%
Vedolizumabe	32,20%	30,80%	29,40%	28,70%	27,30%
Tofacitinibe	8,00%	12,00%	16,00%	18,00%	22,00%

8.2.2 Cenário 2

Considerando a recomendação preliminar da CONITEC em sua consulta pública nº 44/2019, (11) foi criado um segundo cenário referência onde 100% do mercado público foi dividido entre infliximabe (60%) e vedolizumabe (40%) conforme mostrado na Tabela 44.

Tabela 44. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário de referência – Cenário 2.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Golimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Infliximabe	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%
Vedolizumabe	40,00%	40,00%	40,00%	40,00%	40,00%
Tofacitinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do tofacitinibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de 8% em 2020 com um aumento anual de 4%, chegando a 22% em 2024 (Tabela 45), sendo que a participação de mercado do tofacitinibe é reduzida proporcionalmente entre todos os comparadores biológicos.

Tabela 45. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário projetado – Cenário 2.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Golimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Infliximabe	55,20%	52,80%	50,40%	49,20%	46,80%
Vedolizumabe	36,80%	35,20%	33,60%	32,80%	31,20%
Tofacitinibe	8,00%	12,00%	16,00%	18,00%	22,00%

8.2.3 Cenário 3

Nesta estimativa, utilizou-se as mesmas premissas do cenário 2, invertendo-se a participação entre os dois biológicos, ou seja, infliximabe (40%) e vedolizumabe (60%), conforme mostrado na Tabela 46.

Tabela 46. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário de referência – Cenário 3.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Golimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Infliximabe	40,00%	40,00%	40,00%	40,00%	40,00%
Vedolizumabe	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%
Tofacitinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do tofacitinibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de 8% em 2020 com um aumento anual de 4%, chegando a 22% em 2024 (Tabela 47), sendo que a participação de mercado do tofacitinibe é reduzida proporcionalmente entre todos os comparadores biológicos.

Tabela 47. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário projetado – Cenário 3.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Golimumabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Infliximabe	55,20%	52,80%	50,40%	49,20%	46,80%
Vedolizumabe	36,80%	35,20%	33,60%	32,80%	31,20%
Tofacitinibe	8,00%	12,00%	16,00%	18,00%	22,00%

8.3 Custo de tratamento

O custo de tratamento para o ano 1 (que considera a dose de indução) e dos anos seguintes (dose de manutenção) dos medicamentos biológicos e do tofacitinibe estão mostrados na Tabela 38 a partir dos dados mostrados na Tabela 37.

8.4 Resultados da análise do impacto orçamentário

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado e custos anuais de tratamento, pôde-se calcular a economia gerada pela incorporação do tofacitinibe para tratamento da RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

É importante ressaltar que, para o ano 1 da incorporação (2020), o impacto total gerado corresponde à diferença nos custos de tratamento de indução e manutenção entre os medicamentos biológicos e tofacitinibe. Para os demais anos do período da análise, foram considerados apenas os custos do tratamento de manutenção. Apesar da limitação metodológica pelo fato de não haver inclusão de pacientes novos nos anos seguintes (na prática isso acontecerá), essa situação se mostra mais conservadora na perspectiva do Ministério da Saúde, visto que o custo de tratamento de indução é maior (dose mais alta) do que o custo de manutenção.

8.4.1 Cenário 1

A análise do impacto orçamentário no cenário 1 mostrou uma economia na ordem de R\$ 10,53 milhões após o primeiro ano da incorporação do tofacitinibe, chegando a R\$ 36,93 milhões no quinto ano. O acumulado nos cinco anos é de aproximadamente R\$ 108,45 milhões (Tabela 48).

Tabela 48. Análise do impacto orçamentário (Cenário 1) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremental
2020	R\$244.969.168	R\$234.438.892	-R\$10.530.276
2021	R\$229.069.157	R\$215.687.981	-R\$13.381.177
2022	R\$267.208.315	R\$246.396.192	-R\$20.812.123
2023	R\$305.802.988	R\$279.007.562	-R\$26.795.426
2024	R\$344.835.735	R\$307.905.558	-R\$36.930.177
TOTAL (5 anos)			-R\$108.449.178

8.4.2 Cenário 2

A análise do impacto orçamentário no cenário 2 resultou em uma economia na ordem de R\$ 10,1 milhões após o primeiro ano da incorporação do tofacitinibe, chegando a R\$ 32,26 milhões no quinto ano. O acumulado nos cinco anos é de aproximadamente R\$ 95,63 milhões (Tabela 49).

Tabela 49. Análise do impacto orçamentário (Cenário 2) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremental
2020	R\$239.491.617	R\$229.399.545	-R\$10.092.071
2021	R\$214.966.454	R\$203.277.601	-R\$11.688.852
2022	R\$250.757.564	R\$232.577.561	-R\$18.180.003
2023	R\$286.976.146	R\$263.569.551	-R\$23.406.594
2024	R\$323.605.831	R\$291.346.233	-R\$32.259.598
TOTAL (5 anos)			-R\$95.627.119

8.4.3 Cenário 3

A análise do impacto orçamentário no cenário 3 resultou em uma economia na ordem de R\$ 12,73 milhões após o primeiro ano da incorporação do tofacitinibe, chegando a R\$ 42,05 milhões no quinto ano. O acumulado nos cinco anos é de aproximadamente R\$ 124,24 milhões (Tabela 50).

Tabela 50. Análise do impacto orçamentário (Cenário 3) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremental
2020	R\$272.446.900	R\$259.718.406	-R\$12.728.494
2021	R\$244.546.948	R\$229.308.436	-R\$15.238.511
2022	R\$285.263.100	R\$261.562.211	-R\$23.700.889
2023	R\$326.465.545	R\$295.950.859	-R\$30.514.686
2024	R\$368.135.664	R\$326.079.503	-R\$42.056.161
TOTAL (5 anos)			-R\$124.238.742

8.4.4 Análise adicional

Conforme informado anteriormente, foi realizada uma análise da potencial economia para o orçamento do Ministério da Saúde com a incorporação do tofacitinibe para RCU, caso a metodologia para a definição da população elegível fosse aquela estimada pela CONITEC em sua consulta pública nº 44/2019 com a manutenção de todos os demais critérios apresentados acima.

A) Cenário 1 com população CONITEC

Na análise do impacto orçamentário utilizando a população proposta pela CONITEC e os demais critérios do cenário 1, a economia com a incorporação do tofacitinibe para RCU é na ordem de R\$ 3,7 milhões após o primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 9,1 milhões no quinto ano. O acumulado nos cinco anos é de aproximadamente R\$ 29,9 milhões (Tabela 51).

Tabela 51. Análise adicional do impacto orçamentário (Cenário 1) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos em discussão pelo Ministério da Saúde para os pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremental
2020	R\$85.415.496	R\$81.743.815	-R\$3.671.681
2021	R\$71.299.003	R\$67.134.040	-R\$4.164.963
2022	R\$75.881.589	R\$69.971.380	-R\$5.910.209
2023	R\$80.464.174	R\$73.413.648	-R\$7.050.526
2024	R\$85.046.759	R\$75.938.678	-R\$9.108.081
Total (5 anos)			-R\$29.905.460

B) Cenário 2 com população CONITEC

Na análise do impacto orçamentário utilizando a população proposta pela CONITEC e os demais critérios do cenário 2, a economia com a incorporação do tofacitinibe para RCU é na ordem de R\$ 3,52 milhões após o primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 7,95 milhões no quinto ano. O acumulado nos cinco anos é de aproximadamente R\$ 26,43 milhões (Tabela 52).

Tabela 52. Análise adicional do impacto orçamentário (Cenário 2) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos em discussão pelo Ministério da Saúde para os pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremental
2020	R\$83.505.592	R\$79.986.703	-R\$3.518.889
2021	R\$66.909.461	R\$63.271.243	-R\$3.638.218
2022	R\$71.209.918	R\$66.047.177	-R\$5.162.742
2023	R\$75.510.376	R\$69.351.534	-R\$6.158.842
2024	R\$79.810.833	R\$71.854.656	-R\$7.956.177
Total (5 anos)			-R\$26.434.868

C) Cenário 3 - com população CONITEC

Na análise do impacto orçamentário utilizando a população proposta pela CONITEC e os demais critérios do cenário 3, a economia com a incorporação do tofacitinibe para RCU é na ordem de R\$ 4,44 milhões após o primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 10,37 milhões no quinto ano. O acumulado nos cinco anos é de aproximadamente R\$ 34,31 milhões (Tabela 53).

Tabela 53. Análise adicional do impacto orçamentário (Cenário 3) da incorporação do tofacitinibe no SUS, em relação aos biológicos em discussão pelo Ministério da Saúde para os pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF.

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremental
2020	R\$94.996.392	R\$90.558.239	-R\$4.438.153
2021	R\$76.116.549	R\$71.373.480	-R\$4.743.068
2022	R\$81.008.771	R\$74.278.213	-R\$6.730.558
2023	R\$85.900.993	R\$77.871.840	-R\$8.029.153
2024	R\$90.793.216	R\$80.420.914	-R\$10.372.301
Total (5 anos)			-R\$34.313.234

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RCU é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica e idiopática, (4, 5) cuja principal característica é a inflamação recorrente da mucosa do cólon. Os seus sinais e sintomas dependem da localização, significância e gravidade da doença. (3) Geralmente, a idade do início da RCU é entre 30 e 40 anos, com incidência semelhante entre homens e mulheres. (1, 2) No Brasil, estudo epidemiológico encontrou prevalência e incidência que variaram entre 24,1 a 28,3 casos por 100.000 habitantes e 5,3 a 7,16 novos casos por 100.000 habitantes, respectivamente. (22, 23) Devido às manifestações clínicas, os pacientes com RCU necessitam de hospitalização recorrente e tratamento medicamentoso ao longo da vida, gerando impacto econômico substancial, tanto para o indivíduo, quanto para as famílias, sociedade e sistema de saúde. (90) O tratamento objetiva obter a remissão dos sintomas, a manutenção da remissão por pelo menos seis meses nos pacientes com doença ativa e a prevenção de recorrência naqueles em remissão. (3)

Por meio de PCDT específico, o Ministério da Saúde oferece os medicamentos sintéticos sulfasalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina e 6-mercaptopurina para tratamento de todos os pacientes que apresentarem os critérios de elegibilidade definidos no referido documento. Considerando que há uma necessidade médica ainda não atendida, o Ministério da Saúde, por meio da CONITEC, está em processo de avaliação da incorporação de determinados medicamentos biológicos para tratamento dessa condição clínica, cuja análise preliminar foi submetida em consulta pública em julho de 2019. (11) No âmbito desta discussão e considerando todo o seu desenvolvimento tecnológico, a Pfizer apresenta, neste documento, as informações técnico-científicas e econômicas do tofacitinibe com vistas a sua avaliação de incorporação no SUS, pela CONITEC.

O tofacitinibe é um medicamento sintético alvo-específico da classe dos inibidores da família de enzimas JAK, especificamente a JAK-1 e JAK-3. O medicamento possui registro sanitário no país para tratamento da artrite reumatoide (indicação já aprovada e ofertada pelo SUS), artrite psoriásica e RCU. No que se refere à sua indicação para RCU, o medicamento é recomendado por *guidelines* internacionais (7) e já foi avaliado e recomendado positivamente pelo NICE. (82) Além de apresentar eficácia e segurança no tratamento deste agravo, o medicamento apresenta melhor comodidade posológica em relação aos medicamentos biológicos e, (53) por ser administrado por via oral, pode melhorar da adesão e, consequentemente, contribuir para o alcance dos objetivos terapêuticos.

Por meio de uma revisão sistemática da literatura, avaliou-se o uso do tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou antagonistas do TNF. Foram incluídos quatro ensaios clínicos (47-50) e duas metanálises indiretas como evidências principais. (51, 52) Nos ensaios clínicos randomizados denominados OCTAVE, (47) o tofacitinibe apresentou maior eficácia que o placebo, tanto na fase de indução em 8 semanas (10mg 2x/dia) quanto na fase de manutenção em 52 semanas (5mg 2x/dia) em todos os desfechos avaliados (remissão, resposta clínica e cicatrização da mucosa, sendo esses resultados sustentados até 52 semanas). Destaca-se que esta eficácia foi mantida por até 24 meses, segundo dados preliminares do estudo de extensão em longo prazo OCTAVE *Open*. Esses resultados foram mantidos em pacientes expostos e não responsivos aos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF. (47, 49, 74)

Os perfis de eficácia e segurança do tofacitinibe em relação aos agentes biológicos foram avaliados por meio de duas metanálises em rede. (51, 52) Pôde-se verificar que a eficácia do tofacitinibe (5mg 2x/dia e/ou 10mg 2x/dia) foi similar aos comparadores biológicos (adalimumabe, vedolizumabe, infliximabe e golimumabe) para os desfechos de eficácia (remissão clínica, resposta clínica e cicatrização de mucosa), tanto na terapia de indução quanto na manutenção. Destaca-se, ainda, que o tofacitinibe 10mg 2x/dia apresentou superioridade estatística frente ao adalimumabe para remissão clínica (OR: 8,75 [IC 95%: 1,27 a 60,36]) e cicatrização da mucosa (OR: 4,29 [IC 95%: 1,63 a 11,33]) na terapia de indução em pacientes em segunda linha de tratamento (pacientes previamente expostos a terapias anti-TNF). (51, 52)

Além disso, estes estudos concluíram que o uso de tofacitinibe mostrou perfil de segurança similar ao placebo e similar aos biológicos. (47-52) Todos os estudos incluídos foram considerados de alta qualidade metodológica, após a aplicação dos instrumentos de qualidade recomendados pela CONITEC. Esses achados foram corroborados por evidências complementares, também descritas neste documento. (62, 75-78)

Considerando que não há estudos de comparação direta entre tofacitinibe e os medicamentos biológicos no tratamento da RCU ativa moderada a grave, foi desenvolvida uma metanálise de comparação indireta, tanto para pacientes *naïves*, previamente tratados ou independente da exposição prévia a anti-TNF. Pelos parâmetros e desfechos avaliados, tofacitinibe mostrou ser superior ao adalimumabe e equivalente ao infliximabe, golimumabe e vedolizumabe.

A partir desses resultados, realizou-se uma análise de custo-minimização, cujos resultados favoreceram o tratamento com tofacitinibe quando comparado aos medicamentos biológicos. Como resultados principais, verificou-se que o tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento direto por paciente por ano, entre todos os biológicos em discussão para esta indicação terapêutica. No ano 1, essas diferenças variaram de aproximadamente R\$ 1.580,00 (em relação ao adalimumabe) a R\$ 25,3 mil (em relação ao vedolizumabe) já incluindo as doses de indução e manutenção. Ao considerar os demais anos, que correspondem ao tratamento de manutenção, a diferença nos custos de tratamento variaram de R\$ 1.369,51 mil (em relação ao adalimumabe) a R\$ 19,27 mil (em relação ao golimumabe).

Diante desse cenário de uma relação de custo-minimização favorável ao tofacitinibe, estimou-se a possível economia gerada com a sua incorporação no SUS (ou ampliação de uso já que o mesmo está incorporado para tratamento da artrite reumatoide), num horizonte de 5 anos. No cenário em que considera a incorporação de todos os medicamentos biológicos atualmente em discussão (cenário 1), estimou-se uma economia de recursos da ordem de R\$ 10,53 milhões no primeiro ano da incorporação, resultando em uma economia acumulada de R\$ 108,45 milhões em cinco anos. No cenário 2, em que foi considerada apenas a incorporação de infliximabe e vedolizumabe, onde o primeiro possui uma maior participação de mercado, o impacto no primeiro ano da incorporação de tofacitinibe foi de R\$ 10,1 milhões e de R\$ 95,63 milhões em cinco anos. Por fim, no terceiro cenário, que, da mesma forma que o cenário 2, considera apenas a incorporação de infliximabe e vedolizumabe, porém com uma maior participação de mercado do vedolizumabe, estimou-se uma economia de recursos da ordem de R\$ 12,73 milhões no primeiro ano da incorporação, resultando em uma economia acumulada de R\$ 124,24 milhões em cinco anos.

Por fim, com base nos achados previamente descritos e, comparando-se com as informações submetidas em consulta pública pela CONITEC em julho de 2019, pode-se concluir que o tofacitinibe é tão eficaz e seguro quanto os medicamentos biológicos recomendados para a incorporação pela CONITEC para tratamento da RCU, sendo que essa afirmação é proveniente de estudos clínicos e comparações indiretas de alta qualidade. Adicionalmente, a incorporação do tofacitinibe representará economia significativa para o orçamento do Ministério da Saúde, além de proporcionar maior comodidade posológica aos pacientes. (53)

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN study. *Gut*. 2014;62:368-75.
2. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18:1356-63.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa: Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. 2002:557-76.
4. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105:501-23.
5. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11:649-70.
6. Barbieri D. Doenças Inflamatórias intestinais. *Jornal de Pediatria*. 2000;76:S173-S80.
7. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:384-413.
8. Park SC, Jeen YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut and Liver*. 2015;9:18-27.
9. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The Epidemiology of Colectomy in Ulcerative Colitis: Results From a Population-Based Cohort. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107:1228-35.
10. Lindsay JO, Bergman A, Patel AS, Alesso SM, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the financial burden of surgical complications in patients with ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41:1066-78.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Consulta pública nº 44, De 29 de julho de 2019
12. US Food and Drug administration (FDA). XELJANZ® (tofacitinib) [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s020,208246s006bl.pdf. Acesso em: 07 ago 2019.
13. European Medicines Agency (EMA). Xeljanz (tofacitinib) [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#authorisation-details-section>. Acesso em: 07 ago 2019.

14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE Nº 4.723, de 5 de dezembro de 2014.
15. Beck PL, Wallace JL. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Mediators of Inflammation*. 1997;6:95-103.
16. Maranhão DDdA, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM*. 2015;103:9-15.
17. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389:1756 - 70.
18. Silva BCd, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20:9458-67.
19. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390:2769-78.
20. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013;29:357-62.
21. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value in Health Regional Issues*. 2018;17:126-34.
22. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes MdP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:87.
23. Galhardi Gasparini R, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in Paulo State, Brazil. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2018;Volume 11:423-9.
24. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6:965-90.
25. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Annals of gastroenterology*. 2014;27:95-104.
26. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1713-25.
27. Allen P, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:397-404.
28. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017;26:349-55.
29. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954 Aug 14;2(4884):375-8.

30. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
31. Ford A, Moayyedi P, Hanauer S. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432-f.
32. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*. 1987;317:1625 - 629.
33. Grinman AB. Manifestações extraintestinais das Doenças Inflamatórias Intestinais. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2012;11:22-6.
34. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21:1982-92.
35. Long MD. Overview of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2019;15:161-3.
36. Sharara AI, Al Awadhi S, Alharbi O, Al Dhahab H, Mounir M, Salese L, et al. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12:883-97.
37. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010;31:693-707.
38. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct Health Care Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in US Children and Adults. *Gastroenterology*. 2008;135:1907-13.
39. Fróes RdSB, Carvalho ATP, Antonio AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *European Journal of Health Economics*. 2017;19:463-70.
40. Li C, Kmiotek E, Stempak JM, Kumaaravel A, Hart T, Silverberg MS, et al. Intolerance of Uncertainty and Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-841.
41. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: Past, present, and future. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14:554-65.
42. Lönnfors S, Greco M, Bell C, Avedano L, Vermeire S, Hommes D. IBD and health-related quality of life - Discovering the true impact. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8:1281-6.
43. Vivan TK, Santos BM, dos Santos CHM. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Coloproctology*. 2017;37:279-84.
44. Calixto RP, Flores C, Francesconi CF. Inflammatory Bowel Disease: Impact on Scores of Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients Attending a Tertiary Care Center in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018;55:202-7.

45. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB). Consenso sobre Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal. 2010.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de recomendação - Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. 2017 Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Tofacitinibe_AR_FINAL_241_2016.pdf. Acesso em: 07 ago 2019.
47. Sandborn W, Su C, Sands B, D'Haens G, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
48. 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;12:145-56.
49. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:139-47.
50. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:1541-50.
51. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:454-65.
52. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:162-75.
53. Boeri M, Myers K, Ervin C, Marren A, DiBonaventura M, Cappelleri J, et al. Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2019;12:263-78.
54. Xeljanz (tofacitinibe) [BULA], (2019).
55. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 642, de 14 de março de 2019.
56. Remicade (infliximabe) [Bula], (2015).
57. HUMIRA® (adalimumabe) [BULA], (2013).
58. Simponi (golimumabe) [Bula], (2019).
59. Entyvio (vedolizumabe) [BULA], (2019).
60. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2014.

61. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rouseff S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2012;13:70-1.
62. Sands B, D'Haens G, Sandborn WJ, Hibi T, Su C, Niezychowski W, et al. Tofacitinib has induction efficacy in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior TNF inhibitor therapy. *American journal of gastroenterology*. 2016;111:S261-.
63. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:283-94.
64. Sandborn W, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65.
65. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.
66. Sandborn W, Feagan B, Marano C, al. e. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.
67. Sandborn W, Feagan B, Marano C, al. e. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95.
68. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *Journal of Gastroenterology*. 2015;51:241-51.
69. Jiang X, Cui H, Gao J, al. e. Low-dose infliximab for induction and maintenance treatment in Chinese patients with moderate to severe active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:582-588.
70. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2462-76.
71. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands B, Hanauer S, Colombel J, Sandborn W, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:76-89.
72. Ltd. X-JP. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Infliximab in Chinese Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clinical Trials*. 2015.
73. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.e1.

74. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol*. 2017;52:1101-11.
75. Dubinsky MC, Clarke K, Klaus JG, Bouhnik Y, Soonasra A, Thorpe AJ, et al. Time to loss of efficacy following tofacitinib interruption in patients with ulcerative colitis: results from octave sustain. *United european gastroenterology journal*. 2018;6:A121-.
76. Lichtenstein GR, Loftus EV, Bloom S, Lawendy N, Chan G, Friedman GS, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: an interim analysis of an open-label, long-term extension study with up to 4.9 years of treatment. *United european gastroenterology journal*. 2018;6:A255-A6.
77. Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas M, Quirk D, Nduaka CI, Maller E, et al. DOP027 Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders2018.
78. Panés J, Bressler B, Colombel J-F, Lawendy N, Maller E, Zhang H, et al. P516 Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the OCTAVE clinical trials2018.
79. Yarur A, Bixuan1 L, Deepak P, Khatiwada A, Christophi G, Ciorba M, et al. P407 Real-world safety of tofacitinib in inflammatory bowel diseases: a multi-centre study. Poster presentations: Clinical: Therapy and observation (2019). 2019.
80. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C, Patel A, Deepak P, Syal G, et al. P344 Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study Poster presentations: Clinical: Therapy and observation (2019). 2019.
81. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 2.945, de 25 de outubro de 2018.
82. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. 2018.
83. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
84. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC. Relatório de recomendação: Certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Certolizumabe_DCrohn_final.pdf . Acesso em: 07 ago 2019.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2014.
86. Brasil. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. 2019. Disponível em: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. Acesso em: 07 ago 2019.

87. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC. Relatório de recomendação: Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vedolizumabe_Crohn.pdf. Acesso em: 07 ago 2019.
88. Souza MMd, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JEd. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2008;28:324-8.
89. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeção populacional 2013*: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2013.
90. Vasconcelos RS, Montargil Rocha R, Barbosa Souza E, Rabelo Santana Amaral V. *Qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa*. 2018.
91. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Critical appraisal: Notes and checklists*. 2014.
92. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52:923-31.
93. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Tsapas A. Comparative efficacy and impact on patient-reported outcomes of pharmacological therapies for moderate to severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of crohn's and colitis Conference: 12th congress of the european crohn's and colitis organisation, ECCO 2017 Spain*. 2017;11:S290-S1.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (60)

Os artigos publicados por Panés *et al.*, 2017, (48) Hanauer *et al.*, 2019 (49) e Sandborn *et al.*, 2019 (50) são subanálises dos estudos OCTAVE Induction 1 e 2 e OCTAVE Sustain descritos por Sandborn *et al.*, 2017. (47) Por isso, apenas a avaliação deste último artigo foi realizada.

Tabela 54. Resultado da avaliação da qualidade dos estudos clínicos randomizados incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

Parâmetros	Sandborn et al., 2017 (47)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Sandborn et al., 2017 (47)
<p>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</p>	<p>OCTAVE Induction 1: Tofacitinibe 10 mg – N=31 (6,5%) Placebo – N=4 (3,3%)</p> <p>OCTAVE Induction 2: Tofacitinibe 10 mg – N=32 (7,5%) Placebo – N=15(13,4%)</p> <p>OCTAVE Sustain: Tofacitinibe 5 mg – N=87 (43,9%) Tofacitinibe 10 mg – N=70 (35,7%) Placebo – N=145 (73,2%)</p>
<p>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica</p>
<p>10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica</p>

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (91)

Tabela 55. Resultado da avaliação da qualidade das metanálises indiretas incluídas na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

Parâmetros	Bonovas et al., 2018 (60)	Singh et al., 2018 (61)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta

Parâmetros	Bonovas et al., 2018 (60)	Singh et al., 2018 (61)
formulação das conclusões?	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (92)

ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

Tabela 56. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Kokkinidis <i>et al.</i>	2017	(92)	Inclui em sua revisão apenas estudo de fase II.
2. Paschos <i>et al.</i>	2018	(93)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
3. Sands <i>et al.</i>	2016	(62)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
4. Feagan <i>et al.</i>	2018	(77)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
5. Panés <i>et al.</i>	2018	(78)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
6. Dubinsky <i>et al.</i>	2018	(75)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)
7. Lichtenstein <i>et al.</i>	2018	(76)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (60)

SUS: Sistema Único de Saúde