

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

Dezembro/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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



2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

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

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS



## Lista de tabelas

<i>Tabela 1. Resultados da remissão clínica dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain.</i>	22
<i>Tabela 2. Resultados da cura da mucosa dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain.</i>	23
<i>Tabela 3. Resultados dos estudos de comparação indireta incluídos no parecer.</i>	27
<i>Tabela 4. Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes naïves a anti-TNF.</i>	29
<i>Tabela 5. Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes com ou sem exposição a anti-TNF</i>	30
<i>Tabela 6. Posologia e custo unitário do tofacitinibe e seus comparadores</i>	33
<i>Tabela 7. Custo de tratamento por paciente.</i>	33
<i>Tabela 8. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa – cenário 1.</i>	36
<i>Tabela 9. Análise de impacto orçamentário referente ao cenário 1.</i>	37
<i>Tabela 10. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário 2.</i>	37
<i>Tabela 11. Análise de impacto orçamentário referente ao cenário 2.</i>	37
<i>Tabela 12. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no cenário 3.</i>	38
<i>Tabela 13. Análise de impacto orçamentário referente ao cenário 3.</i>	38
<i>Tabela 14. Detalhes da busca nas bases de dados.</i>	51

## Lista de quadros

<i>Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para o citrato de tofacitinibe (Xeljanz® – Pfizer).</i>	13
<i>Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).</i>	15
<i>Quadro 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.</i>	17
<i>Quadro 4. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.</i>	31
<i>Quadro 5. Variáveis utilizadas pelo demandante para o cálculo da população elegível.</i>	36
<i>Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticoides, azatioprina, mecarptopurina ou anti-TNF</i>	42
<i>Quadro 7. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados</i>	48



## Sumário

1.	CONTEXTO .....	1
2.	APRESENTAÇÃO .....	3
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	4
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA .....	8
	4.1.Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	8
	4.2.Diagnóstico.....	8
	4.3.Avaliação da doença.....	9
	4.4.Tratamento recomendado.....	9
	4.4.1.Tratamento medicamentoso.....	10
	4.4.2.Tratamento não medicamentoso.....	10
	4.4.3.Outros medicamentos .....	11
5.	A TECNOLOGIA .....	12
	5.1.Descrição .....	12
	5.2.Ficha técnica.....	12
	5.3.Preço proposto para incorporação .....	13
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	15
	6.1.Evidências apresentadas pelo demandante.....	15
	6.2.Avaliação crítica da demanda .....	16
	6.2.1.Evidência Clínica .....	17
	6.2.1.1.Estudos apresentados pela empresa.....	17
	6.2.1.2.Estudos incluídos pela Secretaria-executiva .....	21
	6.2.1.3.Avaliação da qualidade dos estudos .....	21
	6.2.1.4.Desfechos .....	22
	6.2.1.4.1.Remissão clínica .....	22
	6.2.1.4.2.Cura da mucosa.....	22
	6.2.1.4.3.Cessação do uso de corticoide.....	23
	6.2.1.4.4.Qualidade de vida .....	23
	6.2.1.4.5.Eventos adversos .....	24
	6.2.1.5.Resultados das comparações indiretas.....	26
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	31
	7.1.Avaliação crítica da análise de custo-minimização.....	34
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	36
	8.1.Avaliação crítica da análise de impacto orçamentário .....	38



9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	42
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	44
12.	REFERÊNCIAS.....	46
	APÊNDICE 1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC .....	48
	APÊNDICE 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC .....	49
	APÊNDICE 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	50
	ANEXO 1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE .....	51
	ANEXO 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE.....	52
	ANEXO 3 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO .....	53
	ANEXO 4 – RESULTADOS ADICIONAIS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	54



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.





## **2. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 19/08/2019 pela Pfizer sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do citrato de tofacitinibe (Xeljanz<sup>®</sup>), para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3. RESUMO EXECUTIVO

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

**Indicação:** Tratamento de indução ou de manutenção de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a 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).

**Demandante:** Pfizer.

**Introdução:** A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença crônica que consiste na inflamação da camada mucosa do cólon, que afeta o reto e outras partes proximais do cólon. A diarreia sanguinolenta ou não, juntamente com o pequeno volume de cada evacuação e o aumento da frequência, caracterizam a doença. Além desses sintomas, observa-se febre, perda de peso, anemia, alterações laboratoriais, dores abdominais, dentre outros. A doença pode ser classificada de acordo com sua gravidade, o que auxilia no tratamento, em leve, moderada ou grave, a partir da aplicação de um índice específico. O tratamento atualmente preconizado no Sistema Único de Saúde é o uso de corticoides e aminossalicilatos.

**Pergunta:** Citrato de tofacitinibe 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?

**Evidências científicas:** Foram apresentados pelo demandante seis estudos científicos e uma metanálise de comparação indireta, de elaboração própria; nova busca realizada pela Secretaria Executiva da Conitec incluiu outro estudo de comparação indireta. Ao todo foram analisados: 1 estudo de 3 ensaios clínicos (Sandborn,2017), avaliado com baixo risco de viés; 2 revisões sistemáticas com comparações indiretas (Bonovas,2018 e Trigo-Vicente, 2018) e 2 estudos de análise pós-hoc, de qualidade de vida (Panés, 2017) e segurança (Sandborn, 2018); todos avaliados com escore de qualidade moderada, em ferramenta específica. Em indivíduos com retocolite ulcerativa moderada a grave a utilização de tofacitinibe em dose de 10 mg duas vezes ao dia por oito semanas foi associada a remissão clínica em 10% (IC 95% 4,3 a 16,3) a 13% (IC 95% 8,1 a 17,9) a mais de indivíduos em relação a placebo, com diferença estatisticamente significativa. Na fase de manutenção (52 semanas) também foi associada a uma maior remissão clínica em relação ao grupo placebo tanto para indivíduos que receberam doses de 5 mg duas



vezes ao dia, quanto para os que receberam doses de 10 mg duas vezes ao dia (diferença de 23,2% (IC 95% 15,3 a 31,2%) e 29,5% (IC 95% 21,4 a 37,6%), respectivamente). Para o desfecho cura da mucosa, a utilização de tofacitinibe em doses de 5 e 10 mg por 8 semanas foi associada a uma maior porcentagem de cura em relação a placebo (15,7% ( $p < 0,001$ ) e 16,8% ( $p < 0,001$ ), respectivamente). Essa diferença se manteve estatisticamente significativa em 52 semanas (diferença de 24,2 ( $p < 0,001$ ) e 32,6 ( $p < 0,001$ ), respectivamente). A cessação do uso de corticoide foi atingida em 35,4% do grupo tofacitinibe 5mg, em 47,3% do grupo tofacitinibe 10mg e em 5,1% dos pacientes no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa. O uso do medicamento foi relacionado a uma melhora da qualidade de vida. Entre os estudos de comparação indireta avaliados, tratamentos com infliximabe e vedolizumabe apresentaram melhores resultados nos desfechos avaliados em relação a outros biológicos ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas. Em relação à segurança, pareceu similar ao placebo na fase de indução para eventos adversos mais comuns como nasofaringite, artralgia e dor de cabeça. Porém, foram relatados nos estudos eventos como infecções graves (apendicite, abscesso anal); infecções oportunistas (herpes zoster e por *clostridium difficile*); perfuração gastro-intestinal; eventos cardiovasculares e cânceres.

**Avaliação econômica:** o demandante apresentou uma análise de custo-minimização (ACM), baseado na premissa que o tofacitinibe não é diferente dos biológicos. De maneira geral, a ACM apresentou pequenas limitações na sua realização, como o cálculo das ampolas de infliximabe, dosagem de um dos comparadores (golimumabe) e não consideração de custos de administração. A ACM mostrou que, para o primeiro ano, o custo de tratamento com o infliximabe e o vedolizumabe é maior 35% e 67% respectivamente, em comparação com o tofacitinibe. Para os demais anos, essa diferença muda para 25% e 61%. Porém, após a análise das evidências científicas, considerou-se que a análise de custo-efetividade seria a mais adequada para a avaliação econômica.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário apresentada mostrou diversos cenários, em que se variavam os medicamentos comparadores e o *market share* dos medicamentos. Dois cenários foram realizados comparando-se tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe, em diferentes *market share*. No cenário com maior participação do infliximabe, o impacto da inclusão do tofacitinibe foi uma economia de R\$ 10,1 milhões no primeiro ano e R\$95,6 milhões ao final do quinto ano. Em outro cenário, com maior participação do



vedolizumabe, a economia seria de R\$ 12,73 milhões no primeiro ano e R\$ 124,24 milhões ao final dos cinco anos. Como a estimativa da população realizada pelo demandante foi diferente da apresentada em relatório da Conitec recentemente publicado para o tratamento de RCU, também foram apresentados cenários considerando essa população.

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

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticoides, azatioprina, mecarptopurina ou anti-TNF. Foram detectados onze medicamentos potenciais.

**Considerações:** a evidência científica encontrada consiste em ensaios clínicos randomizados e comparações indiretas, avaliados com qualidade de alta a moderada, apesar de algumas limitações apontadas. Os ensaios clínicos avaliaram o tofacitinibe apenas em comparação com o placebo, ou seja, não foi encontrada nenhuma comparação *head-to-head*. Os estudos mostram que o tofacitinibe é superior ao placebo nos desfechos avaliados e que, em relação aos biológicos, na comparação indireta, ele apresenta melhor resposta na fase de manutenção, o que justificaria a realização de análise de custo-efetividade; porém, o demandante apresentou uma análise de custo-minimização, em que o tofacitinibe, em comparação aos biológicos, tem o menor custo. Na análise de impacto orçamentário, foram realizados diversos cenários variando os comparadores, o *market share* e a população, e em todos a incorporação do tofacitinibe sugere gerar economia tanto no primeiro ano quando ao final de cinco anos. Pelos estudos analisados, apesar da economia apresentada, parece que o infliximabe é superior na terapia de indução e tofacitinibe é semelhante aos biológicos na manutenção, porém ainda não há boa evidência de segurança na via real, fatos a serem considerados na tomada de decisão.

**Recomendação preliminar:** A Conitec, em reunião realizada em 04/12/2019, recomendou a não incorporação no SUS do citrato de tofacitinibe para retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento



prévio com medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos, devido a incertezas na eficácia e segurança.



## **4. CONDIÇÃO CLÍNICA**

### **4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

A retocolite ulcerativa (RCU) (ou colite ulcerativa) é uma doença caracterizada pela ocorrência de episódios de inflamação restrita a mucosa do cólon, podendo envolver o reto e estender por outras partes proximais do cólon (PEPPERCORN, 2019).

Os pacientes apresentam diarreia, podendo ser associada com a presença de sangue. Os movimentos intestinais são de pequeno volume, porém frequentes. Associado a isso, os sintomas incluem dor abdominal, urgência, incontinência e tenesmo, que apresentam de forma gradual e progressiva, podendo estender-se por várias semanas. Febre, fadiga, perda de peso, dispneia, palpitação, anemia e deficiência de ferro podem ocorrer (SILVERBERG, 2015).

A RCU pode ser dividida em fase ativa e estágio de remissão. A fase ativa é caracterizada pela presença de sintomas e lesões ativas da mucosa e a remissão é caracterizado pela resolução dos sintomas e desaparecimento de achados da mucosa (MATSUOKA, 2018). A doença ocorre gradualmente, seguida de períodos de remissão espontânea e recaídas subsequentes (ORDAS, 2012).

A incidência da doença é semelhante entre homens e mulheres, sendo que a idade de início é entre 30 a 40 anos (COSNES, 2011). A América do Norte e no norte da Europa apresentam as maiores taxas de incidência e prevalência de RCU, variando de 9 a 20 casos/100.000 pessoas-ano, e taxas de prevalência de 156 a 291 casos/100.000 pessoas. Já na América Latina, a prevalência parece ser variável também (SATSANGI, 2006; D'HAENS, 2007). Um estudo realizado em São Paulo encontrou uma incidência média anual de 7,16 casos/100.000 habitantes e uma prevalência de 28,3/100.000 (GASPARINI, 2018).

### **4.2. Diagnóstico**

O diagnóstico é baseado na presença de diarreia crônica (por mais de quatro semanas), evidência de inflamação ativa observada na endoscopia e alterações crônicas na biópsia. Tais achados não são suficientes, uma vez que são comuns a outras doenças. Sendo assim, é necessário a exclusão de outras causas de colite pela história do paciente, estudos laboratoriais e biópsia do cólon (PEPPERCORN, 2019).



O diagnóstico diferencial inclui doença de *Crohn*, colite infecciosa, colite por radiação, colite por desvio, síndrome da úlcera retal, colite diverticular, colite associada a medicamentos e outros transtornos (PEPPERCORN, 2019).

### **4.3. Avaliação da doença**

A gravidade da doença é um ponto importante pois auxilia no tratamento clínico e pode ajudar a prever resultados a longo prazo. Para classificar a gravidade, pode-se usar uma ferramenta objetiva que mede o índice de atividade clínica da doença (PEPPERCORN, 2019).

O índice de atividade de Montreal é um dos índices que estratificam a doença em leve, moderada e grave baseado na frequência e gravidade da diarreia, presença de sintomas sistêmicos e anormalidades em exames laboratoriais (SATSAMGI, 2006).

Essa classificação é avaliada em quatro categorias (SATSANGI, 2006):

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

### **4.4. Tratamento recomendado**

O tratamento da RCU varia de acordo com a gravidade e localização da doença, considerando a atividade, distribuição e padrão da doença. Além disso, a decisão do tratamento deve ser feita em conjunto com o paciente (MINITÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Atualmente, o tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) é preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Retocolite Ulcerativa. O PCDT orienta sobre a terapia e monitoramento em relação à efetividade (MINITÉRIO DA SAÚDE, 2002).



#### **4.4.1. Tratamento medicamentoso**

O tratamento medicamentoso da RCU consiste na administração de aminossalicilatos orais ou tópicos, como sulfassalazina, mesalazina, balsalazina ou olsalazina, ou corticoides caso haja intolerância ou contraindicação aos aminossalicilatos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Para pacientes com proctite ou proctossigmoidite leve a moderada recomenda-se o uso de supositório ou enema de mesalazina. Para colite esquerda e pancolite leve a moderada recomenda-se o uso de sulfassalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina ou 6-mercaptopurina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Para aqueles com a doença grave e que não respondem ao tratamento preconizado, o PCDT recomenda o tratamento em ambiente hospitalar com hidrocortisona ou ciclosporina intravenosa (caso não haja melhora com a hidrocortisona) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

##### Manutenção da remissão clínica

A terapia de manutenção preconizada é por via oral. Inicia-se com sulfassalazina e eleva-se a dose conforme a tolerância do paciente. Aqueles com reação alérgicas ou adversas intoleráveis, recomenda-se o uso de mesalazina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Aqueles pacientes com mais de duas agudizações no ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem apresentar recidiva, pode-se utilizar azatioprina ou 6-mercaptopurina. Para pacientes com proctite ou proctossigmoidite, uma opção aos aminossalicilatos via oral, pode ser feita a terapia com supositório de liberação lenta de mesalazina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Já os pacientes que tiveram apenas um episódio de proctite, não necessitam de terapia de manutenção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

#### **4.4.2. Tratamento não medicamentoso**

A colectomia é uma opção caso os sintomas não sejam controlados ou a qualidade de vida do paciente esteja muito prejudicada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).





#### **4.4.3. Outros medicamentos**

Outros medicamentos estão atualmente disponíveis no mercado indicados para o tratamento da RCU. São eles os agentes anti-TNF- $\alpha$  (infliximabe, adalimumabe e golimumabe), vedolizumabe (anticorpo humano monoclonal  $\alpha 4\beta 7$  integrina) e tofacitinibe (inibidor seletivo da família das JAK quinases).

Os medicamentos acima, exceto o tofacitinibe, objeto de análise deste parecer, foram recentemente avaliados pela Conitec para incorporação. A Portaria nº 49, de 22 de outubro de 2019, tornou pública a decisão de incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para o tratamento de RCU moderada a grave, limitados ao custo de tratamento do infliximabe, conforme PCDT, e de não incorporar o adalimumabe e o golimumabe.

Sendo assim, após a publicação do PCDT, também estarão disponíveis o infliximabe e o vedolizumabe.



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1. Descrição

O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK quinases com alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano. Inibe JAK1, JAK2, JAK3 e TyK2. É administrado via oral, em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARD não biológicos. A dose recomendada é de 5mg duas vezes ao dia (XELJANZ, 2014).

### 5.2. Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento.

**Princípio Ativo:** Citrato de Tofacitinibe.

**Nome comercial:** Xeljanz®

**Apresentação:** 5 MG COM VER CT FR PLAS PEAP OPC X 60.

**Detentor do registro:** Laboratórios Pfizer LTDA.

**Fabricante:** Laboratórios Pfizer LTDA.

**Indicação aprovada na Anvisa:** é indicado para a indução e manutenção do tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderadamente ou gravemente ativa com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) (XELJANZ, 2014).

**Indicação proposta pelo demandante:** 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).

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada para pacientes adultos é de 10mg, via oral, duas vezes ao dia para a indução, por pelo menos 8 semanas, seguida de 5mg duas vezes ao dia, para a manutenção. Descontinuar a terapia de indução em pacientes que não apresentaram evidência de benefício terapêutico na semana 16. Para os pacientes refratários, como os pacientes que falharam na terapia com antagonistas anteriores ao TNF, deve-se considerar a continuação da dose de 10mg duas vezes ao dia. Os pacientes que falharam em manter o benefício com a dose de 5mg, pode se beneficiar com a dose de 10mg (XELJANZ, 2014).

**Contraindicações:** Contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao tofacitinibe ou qualquer componente da fórmula do produto (XELJANZ, 2014).



**Precauções:** infecções graves; tuberculose; reativação viral; malignidade e distúrbio linfoproliferativo (excluindo câncer de pele não melanoma); câncer de pele não melanoma; embolia pulmonar; perfurações gastrointestinais; hipersensibilidade; alterações em parâmetros laboratoriais; pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática; combinação com outras terapias (não foi estudado e seu uso deve ser evitado em combinação com agentes biológicos, como antagonistas de TNF e vedolizumabe e/ou potentes imunossupressores, como azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimo e ciclosporina); uso pediátrico; fertilidade, gravidez e lactação; capacidade de dirigir veículos e operar máquinas (XELJANZ, 2014).

**Eventos adversos:** *comuns:* anemia, dor abdominal, diarreia, dispepsia, gastrite, náusea, vômitos, fadiga, edema periférico, pirexia, bronquite, herpes zoster, gripe, nasofaringite, faringite, pneumonia, sinusite, infecção do trato urinário, aumento da creatinase fosfoquinase no sangue, aumento de gama glutamiltransferase, aumento de peso, dislipidemia, artralgia, cefaleia, insônia, tosse, *rash* cutâneo, hipertensão; *incomum:* leucopenia, linfopenia, neutropenia, esteatose hepática, hipersensibilidade ao medicamento, celulite, diverticulite, gastroenterite viral, herpes simples, pielonefrite, tuberculose, infecção viral, distensão de ligamento, distensão muscular, aumento de colesterol no sangue, aumento de creatinina no sangue, aumento de enzimas hepáticas, teste de função hepática anormal, aumento do LDL-colesterol, aumento de transaminases, desidratação, hiperlipidemia, inchaço articular, dor musculoesquelética, tendinite, cânceres de pele não melanoma, parestesia, dispneia, congestão sinusal, eritema, prurido; *rara:* artrite bacteriana, tuberculose disseminada, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia bacteriana, sepse (XELJANZ, 2014).

### 5.3. Preço proposto para incorporação

O Quadro 1 demonstra o preço proposto para incorporação pelo demandante, bem como o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e o preço praticado em compras públicas.

**QUADRO 1.** Apresentação de preços disponíveis para o citrato de tofacitinibe (Xeljanz® – Pfizer).

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% **	Preço praticado em compras públicas***
5 MG COM VER CT FR PLAS PEAP OPC X 60	R\$ 910,00	R\$ 4.481,99	R\$ 1.300,20

\*Preço apresentado pelo demandante onerado de PIS/COFINS (12%) e ICMS (18%)

\*\*Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 14/11/2019. Acessado em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.



\*\*\*Última compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS) onerada de PIS/CONFIS (12%) e ICMS (18%), conforme Banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em 28/11/2019 acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

\*\*\*Média ponderada das compras realizadas em 2019, conforme Banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em 11/11/2019 acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo fabricante Laboratórios Pfizer LTDA sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do citrato de tofacitinibe (Xeljanz®), para o tratamento de 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.

O demandante coloca uma ampla indicação, em que o tofacitinibe poderia ser usado após falha de qualquer medicamento da terapia preconizada pelo PCDT além dos biológicos. Para tal, deveriam ter sido apresentadas avaliações distintas comparando o tofacitinibe com cada um dos medicamentos (corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou antagonistas do fator de necrose tumoral), seja de evidência, avaliação econômica e impacto orçamentário.

Devido a presença de evidências científicas do tofacitinibe *head-to-head* com placebo, de comparações indiretas do tofacitinibe com os biológicos, da avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentados que se utilizaram dos biológicos como comparador, na elaboração deste parecer foi considerado apenas o uso do tofacitinibe após falha da terapia convencional, ou seja, o tofacitinibe ocupando o mesmo lugar da terapia que os biológicos.

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 2.

**QUADRO 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

<b>População</b>	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tofacitinibe
<b>Comparação</b>	Sem restrição de comparadores
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
<b>Tipo de estudo</b>	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?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou uma busca por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), LILACS e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) até dia 02/08/2019. Também foi realizado buscas em agências de avaliação de tecnologias em saúde, Google e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

Os critérios de elegibilidade foram: 1) critérios de inclusão: metanálise, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) e população de 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; 2) critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos observacionais, e estudos sem grupo comparador.

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

O demandante também realizou a avaliação da qualidade dos estudos utilizando o questionário recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, específico para cada tipo de estudo.

## **6.2. Avaliação crítica da demanda**

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou seis referências. Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e critérios de elegibilidade. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no Quadro 3 abaixo.



**QUADRO 3.** Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Sandborn, 2017	X	
Panés, 2017	X	
Hanauer, 2019		Avaliou apenas três dias de tratamento
Sandborn, 2019	X	
Bonovas, 2018	X	
Singh, 2018		Incluiu na revisão resultados de um estudo fase 2

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

A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO do demandante (Quadro 2). A busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase e *The Cochrane Library*, no dia 11/11/2019. A estratégia de busca detalhada encontra-se no BONOVAS, S.; LYTRAS, T.; NIKOLOPOULOS, G.; et al. 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.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Tofacitinib (Xeljanz). 2019. Disponível em: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5>. Acessado em: 04/10/2019

COSNES, J.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SEKSIK, P.; et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1785–1794 (2011).

D’HAENS, G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132, 763–786 (2007).

first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:162-75.

GASPARINI, R. G.; SASSAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 11, 423 (2018).

HANAUER, S.; PANACCIONE, R.; DANESE, S.; et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:139-47.

HAYCOX, A. What is cost-minimization analysis. In: RENEE, J.G.A. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice*. 2009. Estados Unidos da América: Taylor and Francis Group. p. 83-95.

MATSUOKA, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 53, 305–353 (2018).



MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS no 861, de 04 de novembro de 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório nº 480 – Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para o tratamento de retocolite ulcerativa moderada a grave. 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE. Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>. Acessado em: 04/10/2019.

ORDÁS, I.; ECKMANN, L.; TALAMINI, M.; et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 380, 1606–1619 (2012).

PANÉS, J.; VERMEIRE, S.; LINDSAY, J.O.; 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.

PEPPERCORN, M.A.; KANE, S. V. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. *UpToDate*. 2019.

SANDBORN, W.; SU, C.; SANDS, B.; et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.

SANDBORN, W.J.; PANÉS, J.; D'HAENS, G.R.; 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.

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M. S.; VERMEIRE, S.; et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55, 749–753 (2006).

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M.S.; VERMEIRE, S.; et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53.

SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM. SMC. Tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz). 2019. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-for-website.pdf>. Acessado em: 04/10/2019

SILVERBERG, M.S.; SATSANGI, J.; AHMAD, T.; et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A

SINGH, S.; FUMERY, M.; SANDBORN, W.J.; et al. Systematic review with network metaanalysis:

TRIGO-VICENTE, C.; GIMENO-BALLESTER, V.; GARCÍA-LÓPEZ, S.; et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1411-1419





Apêndice 1.

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foi incluída uma revisão sistemática com comparação indireta (TRIGO-VICENTE, 2018), além das selecionadas pelo demandante. O fluxograma de seleção dos estudos encontra-se detalhado no Apêndice 2.

### **6.2.1. Evidência Clínica**

Foram incluídos cinco estudos, dos quais dois são revisões sistemáticas com comparação indireta (BONOVAS, 2018; TRIGO-VICENTE, 2018), um estudo com resultado de três ensaios clínicos (SANDBORN, 2017) e dois estudos com análise post-hoc (PANÉS, 2017; SANDBORN, 2018).

#### **6.2.1.1. Estudos apresentados pela empresa**

O estudo de **Sandborn e colaboradores (2017)** apresentou resultado de três ensaios clínicos (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 e OCTAVE Sustain). Todos os três foram multicêntricos, randomizados, duplos-cego e controlados por placebo. Os ensaios OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2 avaliaram a terapia de indução, enquanto que o OCTAVE Sustain avaliou a terapia de manutenção.

Os pacientes incluídos nos estudos foram aqueles com 18 anos ou mais, com diagnóstico de colite ulcerativa por pelo menos 4 meses, com doença moderada a grave, com falha ao tratamento ou com efeitos colaterais inaceitáveis com pelo menos um dos medicamentos: glicocorticoides orais ou intravenosos, azatioprina, mercaptopurina, infliximabe ou adalimumabe. Pacientes poderiam fazer uso concomitante com aminossalicilatos orais e glicocorticoides orais (em uma dose máxima de 25 mg por dia de prednisona ou equivalente a prednisona), desde que os medicamentos fossem administrados em dose estável durante os ensaios de indução. As terapias concomitantes proibidas incluíram antagonistas do TNF, azatioprina, metotrexato e mercaptopurina. Pacientes que completaram OCTAVE Induction 1 e 2, com resposta clínica durante o estudo de indução eram elegíveis para participar do OCTAVE Sustain, sendo que a redução gradual de glicocorticoides era obrigatória.



No estudo OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2 os pacientes (n=1161) foram randomizados 4:1 para tofacitinibe 10mg (n=927) duas vezes ao dia ou placebo (n=234) e o seguimento foi de 8 semanas.

No OCTAVE Sustain a randomização foi 1:1:1 (n=593) para os grupos tofacitinibe 5mg (n=198), tofacitinibe 10mg (n=197) duas vezes ao dia ou placebo (n=198). O seguimento foi de 52 semanas.

Algumas limitações podem ser apontadas nos estudos:

- O estudo comparou o tofacitinibe com placebo e não com algum outro medicamento ativo para RCU;
- Tempo de seguimento curto nos estudos de indução, o que limita a capacidade de detectar eventos adversos que tenham baixas taxas de ocorrência;
- Não foi avaliada o efeito da terapia de indução por mais que 8 semanas;
- No estudo de manutenção, a eficácia e segurança foi avaliada apenas nos pacientes que obtiveram resposta clínica nos estudos de indução;
- Riscos no paciente com RCU não são bem conhecidos, uma vez que o tempo de seguimento do estudo foi de 52 semanas.

**Panés e colaboradores (2018)** avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nos três estudos fase III do tofacitinibe para retocolite ulcerativa (OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain). Esse estudo utilizou a ferramenta *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) e o questionário SF-36v2.

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



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

As limitações do estudo foram:

- O OCTAVE Sustain avaliou o efeito do tratamento em pacientes que já haviam demonstrado resposta clínica na fase de indução. Embora isso reflita a prática da vida real, em que os pacientes só continuam a terapia no caso de resposta inicial, outros dados do estudo de extensão são necessários para avaliar as melhorias na QVRS em pacientes que não responderam ao tratamento de indução;
- No OCTAVE Sustain uma proporção maior de pacientes no grupo placebo interrompeu o estudo em comparação com os pacientes que receberam tofacitinibe 5 mg e 10 mg.

O estudo de **Sandborm e colaboradores (2018)** caracterizou a segurança do tofacitinibe em pacientes com retocolite, conduzindo uma análise integrativa dos estudos fase III OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain, além do OCTAVE Open. Este último é um ensaio clínico aberto que incluiu pacientes que completaram o OCTAVE Induction 1 ou 2 sem resposta clínica e pacientes que completaram ou demonstraram falha ao tratamento do OCTAVE Sustain. Pacientes receberam tofacitinibe 5mg (pacientes em remissão no início do estudo) ou 10 mg duas vezes ao dia.

As limitações deste estudo incluem:

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



**Bonovas e colaboradores (2018)** conduziram uma revisão sistemática seguida de uma metanálise com comparação indireta para avaliar a eficácia e segurança do tofacitinibe e biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) em pacientes adultos não expostos previamente à anti-TNF.

Além dos estudos apresentados na literatura, o demandante apresentou uma metanálise de comparação indireta que teve como objetivo avaliar a eficácia do tofacitinibe em relação aos biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) que estavam em processo de avaliação de incorporação no SUS pela Conitec no momento da elaboração da demanda. O desfecho primário para a avaliação foi a remissão clínica, definida como escore Mayo total menor ou igual a 2, sem sub-escore individual maior que 1. O desfecho secundário foi resposta clínica, avaliada pela redução do escore Mayo de 3 pontos ou mais e 30% ou mais, com redução de sub-escore de sangramento retal maior ou igual a 1 ou sub-escore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1.

O demandante também apresentou outros estudos que não eram elegíveis à pergunta PICO, mas que, ao seu julgamento, apresentam resultados relevantes para demonstrar a importância do tofacitinibe para a indicação em análise. Tais estudos encontram-se detalhados no dossiê da empresa.

#### **6.2.1.2. Estudos incluídos pela Secretaria-executiva**

Além dos estudos apresentados, a busca realizada pela Secretaria-executiva resultou em uma revisão sistemática com comparação indireta, considerada relevante.

O estudo conduzido por **Trigo-Vicente e colaboradores (2018)** objetivou avaliar a eficácia comparativa e segurança dos biológicos e os novos medicamentos orais para pacientes biológicos-naive para RCU moderada a grave. Os desfechos avaliados foram a remissão clínica, a resposta clínica a cura da mucosa. Para a fase de manutenção, os desfechos foram remissão clínica, a resposta clínica e a sustentabilidade da remissão clínica.

#### **6.2.1.3. Avaliação da qualidade dos estudos**



Para a avaliação da qualidade do ensaio clínico randomizado, foi utilizado o *Risk of Bias da Cochrane* (RoB) conduzido no RevMan.

O estudo de Sandborn (2017) mostrou risco de viés baixo a moderado. A visualização gráfica está no Apêndice 3. Além das limitações já apresentadas, a ocultação da alocação realizada não ficou clara. Porém, o que mais chama a atenção é a perda de pacientes nos braços. O estudo apresentou apenas os pacientes que descontinuaram devido a eventos adversos. Ao analisar essas perdas, observa-se que há uma diferença de quase o dobro de pacientes que saíram do grupo placebo (18,7%) em comparação com os grupos tofacitinibe 5mg (9,1%) e 10mg (9,7%).

Para os estudos que realizaram metanálise com comparação indireta, realizou-se a avaliação da qualidade utilizando o AMSTAR. O estudo de Bonovas (2018) e de Trigo-Vicente (218) obtiveram qualidade moderada. O resultado da avaliação encontra-se no Apêndice 3.

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

#### **6.2.1.4. Desfechos**

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: remissão clínica, resposta clínica, cura da mucosa, cessação do uso de corticoide, qualidade de vida e eventos adversos.

Para padronizar, os estudos OCTAVE 1 e 2 podem ser chamados de coorte de indução e os estudos OCTAVE Sustain e OCTAVE Open de coorte de manutenção.

##### **6.2.1.4.1. REMISSÃO CLÍNICA**



Os estudos OCTAVE Induction 1 e Induction 2 e OCTAVE Sustain mostraram que o tofacitinibe foi superior ao placebo para esse desfecho (Tabela 1). A diferença entre o desfecho dos grupos intervenção vs. placebo foi de 10,3% (4,3 – 16,3 IC95%) e 13% (8,1 – 17,9 IC95%) para tofacitinibe 10mg vs placebo para os estudos OCTAVE Induction 1 e Induction 2, respectivamente. Já para o OCTAVE Sustain, a diferença foi de 23,2 (15,3 – 31,2 IC95%) para o tofacitinibe 5mg e 29,5 (21,4 – 37,6 IC95%) para tofacitinibe 10mg.

TABELA 1. Resultados da remissão clínica dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain.

	Tofacitinibe 5mg	Tofacitinibe 10mg	Placebo	
	<b>Remissão clínica</b>			
<b>OCTAVE Induction 1</b>	NA	18,5% (88/476)	8,2% (10/122)	p=0,007
<b>OCTAVE Induction 2</b>	NA	16,6% (71/429)	3,6% (4/112)	p<0,001
<b>OCTAVE Sustain</b>	34,3% (68/198)	40,6% (80/197)	11,1% (22/198)	p<0,001

#### 6.2.1.4.2. CURA DA MUCOSA

Para o desfecho cura da mucosa, o tofacitinibe também se mostrou superior ao placebo (Tabela 2). A diferença entre o tofacitinibe 10mg vs placebo para o OCTAVE Induction 1 foi de 15,7 (p<0,001) e no OCTAVE Induction 2 foi de 16,8 (p<0,001). No OCTAVE Sustain a diferença foi de 24,2 (p<0,001) e 32,6 (p<0,001) para tofacitinibe 5mg e 10mg, respectivamente.

TABELA 2. Resultados da cura da mucosa dos estudos OCTAVE Induction 1, 2 e Sustain.

	Tofacitinibe 5mg	Tofacitinibe 10mg	Placebo	
	<b>Cura da mucosa</b>			
<b>OCTAVE Induction 1</b>	NA	31,3%	15,6%	p<0,001
<b>OCTAVE Induction 2</b>	NA	28,4%	11,6%	p<0,001
<b>OCTAVE Sustain</b>	37,4%	45,7%	13,1%	p<0,001

#### 6.2.1.4.3. CESSAÇÃO DO USO DE CORTICOIDE

No estudo OCTAVE Sustain, a cessação do uso de corticoide foi atingida em 35,4% do grupo tofacitinibe 5mg (23/65), em 47,3% do grupo tofacitinibe 10mg (26/55) e em 5,1% dos



pacientes no grupo placebo. Para as comparações entre grupo intervenção e placebo, a diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

#### **6.2.1.4.4. QUALIDADE DE VIDA**

O estudo de Panés e colaboradores (2018) relata os dados dos estudos OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain no que diz respeito ao desfecho qualidade de vida.

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

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

#### **6.2.1.4.5. EVENTOS ADVERSOS**

Os eventos adversos avaliados neste parecer foram descritos nos estudos OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain e OCTAVE Open (estudo aberto). Os estudos OCTAVE Induction 1 e 2 serão chamados de coorte de indução e os estudos OCTAVE Sustain e OCTAVE Open serão chamados de coorte de manutenção.

Na coorte de indução, a proporção de pacientes que tiveram eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação a eventos adversos foram similares entre os grupos intervenção e placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram piora da colite ulcerativa,



nasofaringite, artralgia e dor de cabeça, sendo que estavam presentes em mais da metade de todos os braços.

### Infecções

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

Em relação a todas as coortes, ocorreram 4 infecções graves que foram reportadas mais de uma vez, sendo eles: apendicite (n=4), abscesso anal (n=2), herpes zoster grave (n=3), infecção por *Clostridium difficile* (n=2).

### Herpes Zoster (HZ)

Na coorte de manutenção, a TI de HZ foi numericamente maior no grupo tofacitinibe 5mg vs placebo e estatisticamente maior com tofacitinibe 10mg vs placebo, deduzindo que o risco de HZ pode ser dose dependente.

### Infecção oportunista

De modo geral, 22 infecções oportunistas foram reportadas, sendo a maioria (18/22) HZ. A TI foi de 1,3 (95% CI, 0.8–2.0). Das infecções não HZ, as infecções foram de colite por citomegalovírus, criptococose pulmonar, histoplasmoze e hepatite por citomegalovírus.

### Malignidades

#### *Excluindo câncer de pele não melanoma (CPNM)*

De modo geral, 11 pacientes tiveram malignidades, sendo que 8 haviam recebido tratamento prévio com inibidor do fator de necrose tumoral e todos haviam recebido tratamento prévio com tiopurinas. Foram observados: câncer cervical, angiossarcoma hepático, colangiocarcinoma, leiomiiossarcoma cutâneo, linfoma associado ao vírus EpsteinBarr, carcinoma de células renais, trombocitemia essencial, leucemia mielóide aguda, adenocarcinoma de cólon, câncer de pulmão e câncer de mama.





Na coorte geral, a TI de malignidade (excluindo o CPNM), incluindo todos os 11 pacientes com eventos, foi de 0,7 (IC 95%, 0,3-1,2).

#### *Câncer de pele não melanoma (CPNM)*

Na coorte geral, a TI do CPNM foi de 0,7 (IC 95%, 0,3-1,2), com base em 11 pacientes com eventos. Entre os 11 pacientes, 6 tinham história prévia de CPNM, 10 tinham uso prévio de terapias imunossupressoras e 10 tinham tratamento prévio com inibidores do fator de necrose tumoral. Cinco pacientes apresentaram carcinoma espinocelular, 4 pacientes tiveram carcinoma basocelular e 2 pacientes apresentaram eventos de carcinoma espinocelular e carcinoma basocelular. Todos os pacientes com carcinoma espinocelular tinham exposição prévia a tiopurinas e a maioria apresentava história prévia de CPNM.

#### *Eventos adversos cardiovasculares*

Na coorte geral, a TI dos principais eventos adversos cardiovasculares foi de 0,2 (IC 95%, 0,1-0,6), com base em quatro pacientes com eventos. Todos os 4 eventos (acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação da aorta, síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio) foram eventos adversos graves. O evento de dissecação aórtica resultou em morte. O evento de acidente vascular cerebral hemorrágico resultou na descontinuação permanente do tofacitinibe e o infarto do miocárdio e os eventos de síndrome coronariana aguda levaram à interrupção temporária do tofacitinibe e foram resolvidos.

#### *Perfuração gastrointestinais*

Na coorte geral, a TI da perfuração gastrointestinal foi de 0,2 (IC 95%, 0,0-0,5), com base em três pacientes com eventos. Todas as três perfurações gastrointestinais foram eventos adversos graves. Um paciente que recebeu tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia na OCTAVE Indução 1 teve perfuração no cólon descendente. A perfuração ocorreu com o histórico de inflamação ativa da UC, uso concomitante de corticosteroides e endoscopia recente. Um paciente do OCTAVE Open que recebeu medicamentos anti-inflamatórios não esteroides concomitantes, apresentou apendicite que foi considerada como perfuração gastrointestinal. Um paciente do OCTAVE Open apresentava cólon sigmoide perfurado. A perfuração ocorreu no local do linfoma do vírus Epstein-Barr descrito anteriormente e com antecedentes de corticosteroides orais recentes e endoscopia recente.



#### **6.2.1.5. Resultados das comparações indiretas**

O resultado dos estudos de Trigo-Vicente (2018) e Bonovas (2018) estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 3).



**TABELA 3.** Resultados dos estudos de comparação indireta incluídos no parecer.

		Estudo	
		Trigo-Vicente, 2018	Bonovas, 2018
<b>Medicamentos avaliados</b>		Infliximabe, Golimumabe, Etrolizumabe, Adalimumabe, Vedolizumabe, Tofacitinibe, Ozanimod	Adalimumabe, Golimumabe, Infliximabe, Tofacitinibe, Vedolizumabe
<b>Indução</b>	<b>Resposta clínica</b>	Infliximabe foi o melhor medicamento para a indução de resposta clínica, independente da dose utilizada. O restante dos tratamentos teve uma eficácia semelhante.	Infliximabe mostrou-se melhor do que adalimumabe e golimumabe. As demais comparações não mostraram significância. Em relação ao SUCRA, o infliximabe teve 60% da probabilidade de ser o melhor, seguido do vedolizumabe.
	<b>Remissão clínica</b>	Infliximabe 5 mg / kg obteve a melhor classificação, com 21,7% das simulações mostrando uma superioridade estatística em relação ao adalimumabe (OR 2,35, IC 95% 1,35–4,14)	Infliximabe mostrou-se melhor que o adalimumabe. As demais comparações não mostraram significância. Em relação ao SUCRA, o vedolizumabe teve 51,9% da probabilidade de ser o melhor, seguido do infliximabe.
	<b>Cura da mucosa</b>	Infliximabe foi estatisticamente superior ao adalimumabe e ao golimumabe (OR 2,01, IC 95% 1,28–3,16 e OR 1,67, IC 95% 1,04–2,07, respectivamente).	Infliximabe mostrou-se melhor do que o adalimumabe e e golimumabe. As demais comparações não mostraram significância. Em relação ao SUCRA, o infliximabe teve 51,4% da probabilidade de ser o melhor, seguido do vedolizumabe.
<b>Manutenção</b>	<b>Remissão clínica</b>	Vedolizumabe (OR 3,84, IC 95% 2,13–7,15) e tofacitinibe (OR 5,51, IC 95% 3,31–9,56) apresentaram melhores resultados. O tofacitinibe ficou em primeiro lugar em 88% das simulações bayesianas e foi estatisticamente superior ao adalimumabe e golimumabe 50 mg ou 100 mg (OR 2,34, IC 95% 1,12–4,95, OR 3,15, IC 95% 1,52–6,71 e OR 3,06, IC 95% 1,47-6,41, respectivamente)	Não aplicável
	<b>Cura da mucosa</b>	Infliximabe (OR 3,81, IC 95% 2,13–6,97), tofacitinibe (OR 5,62, IC 95% 3,51–9,57) e vedolizumabe (OR 4,35, IC 95% 2,48–7,79) indicaram um sucesso maior. O tofacitinibe foi o melhor medicamento em 66,7% das simulações. O vedolizumabe e o tofacitinibe mostraram superioridade estatística em relação ao adalimumabe e ao golimumabe 50 mg ou 100 mg	Não aplicável



<b>Sustentação da remissão clínica</b>	Tofacitinibe (OR 6,56, IC 95% 3,35–14,14) obteve o melhor sucesso na remissão clínica sustentada, com uma probabilidade de 80,4%, e foi estatisticamente superior ao 50 mg de adalimumabe e golimumabe (OR 3,11, IC 95% 1,27–7,95 e OR 4,81, IC 95% 1,45–16,74, respectivamente).	Não aplicável
<b>Segurança</b>	No ranking de medicamentos, tofacitinibe foi o pior em 40,2% das simulações. Tofacitinibe (OR 2,08, IC 95% 1,34–3,20), golimumabe 50 mg (OR 1,79, IC 95% 1,12–2,85), golimumabe 100 mg (OR 1,90, IC 95% 1,23–2,95) e vedolizumabe (OR 1,74, 95% IC 1,05–2,93) foram os fármacos que apresentaram taxas mais altas de infecção, com significância estatística em relação ao placebo.	Em relação ao SUCRA, para eventos adversos, o vedolizumabe teve maior probabilidade de ser o melhor, seguido do tofacitinibe. Já em relação a eventos adversos graves, o vedolizumabe se mostrou melhor.
<b>Conclusão</b>	Para terapia de manutenção, o tofacitinibe registrou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento geral, com melhor sucesso para uma remissão clínica sustentada. O vedolizumabe ficou em segundo lugar, seguido pelas moléculas anti-TNF - o infliximabe mostrou a probabilidade de ser o melhor, seguido pelo adalimumabe e golimumabe.	Evidências indiretas sugerem que o infliximabe apresenta um desempenho melhor que o adalimumabe e golimumabe, enquanto a eficácia do tofacitinibe não pode ser diferente da terapêutica biológica. Nossa análise indicou que todos os tratamentos avaliados (exceto o infliximabe) não apresentaram aumento das taxas de EAs, enquanto o vedolizumabe pode ter uma vantagem em relação à ocorrência de SAEs. Especialmente para indução, evidências indiretas sugerem que a eficácia do tofacitinibe é comparável à dos agentes biológicos, entre os quais o infliximabe apresenta desempenho melhor que o adalimumabe e golimumabe. Em relação a possíveis danos, o vedolizumabe pode ter uma vantagem relacionada à ocorrência de SAEs.

EA: Eventos adversos. SAE: Eventos adversos graves.



O estudo de Trigo-Vicente sugere que o infliximabe é a melhor opção terapêutica para RCU moderada a grave em pacientes biológicos-naive, nas terapias de indução da resposta e remissão. O vedolizumabe apresentou melhores resultados na terapia de manutenção, parecendo superior ao golimumabe e adalimumabe, que demonstram ter piores resultados. O tofacitinibe teve maior taxa de manutenção da remissão clínica. Todos os tratamentos mostraram-se bem tolerados, sendo que o vedolizumabe e o tofacitinibe apresentaram maiores taxas de infecções.

Bonovas e colaboradores (2018) encontraram que especialmente para a terapia de indução, o tofacitinibe é comparável aos agentes biológicos, entre os quais o infliximabe apresenta desempenho superior ao adalimumabe e golimumabe.

O estudo realizado pela empresa demandante apresenta os seguintes resultados:

Para pacientes naive a anti-TNF, a empresa conclui que para o desfecho remissão clínica em 8 semanas, houve equivalência estatística entre os comparadores, podendo afirmar que não há diferença estatisticamente significativa entre tofacitinibe e os biológicos.

Para o desfecho resposta clínica em 8 semanas, a empresa conclui haver diferença entre os grupos, realizando a comparação indireta (Tabela 4).

**TABELA 4.** Resultados da metanálise de comparação indireta para pacientes *naïves* a anti-TNF.

Comparador	OR (IC 95%)
	(tofacitinibe vs. comparador)*
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.

Com o resultado da comparação indireta para os pacientes *naïve* e desfecho resposta clínica, o demandante concluiu que os comparadores e o tofacitinibe tem equivalência estatística.

Para os pacientes previamente tratados com anti-TNF, o desfecho remissão clínica apresentou equivalência estatística entre os comparadores, levando a conclusão de que não há diferença estatisticamente significativa entre o tofacitinibe e seus comparadores.



Para a análise considerando os grupos com ou sem exposição prévia a anti-TNF, os desfechos remissão clínica em 8 e 52 semanas apresentaram equivalência estatística entre todos os comparadores. Já para os desfechos resposta clínica em 8 e 52 semanas, o demandante concluiu que os resultados indicaram diferenças entre os comparadores, portanto foi realizada a comparação indireta (Tabela 5).

**TABELA 5.** 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.

Diante desses resultados apresentados, o demandante conclui que, indiretamente, o tofacitinibe apresentou superioridade quando comparado ao adalimumabe e equivalência aos demais comparadores para o desfecho resposta clínica em 8 e 52 semanas.

Todos os resultados das metanálises realizadas pelo demandante encontram-se detalhados no dossiê encaminhado pela empresa.



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização (ACM) com a avaliação do 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. Para tal avaliação, o demandante considerou que os medicamentos biológicos indicados para o tratamento da RCU (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) e o tofacitinibe são equivalentes em relação a eficácia.

A ACM foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) (Quadro 4).

**QUADRO 4.** Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização (ACM)	Inadequado. Na ACM, assume-se que há equivalência de desfechos para as intervenções comparadas. Embora a evidência apresentada pelo demandante sugira nenhuma diferença estatisticamente significantes entre os medicamentos, há limitações que reduzem a confiança nas estimativas apresentadas. Evidências adicionais, também indiretas, demonstraram diferenças nos desfechos de eficácia e segurança entre o tofacitinibe e os biológicos.
2. Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Tofacitinibe	Adequado à proposta de incorporação.
	Comparador: adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe	
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF	Adequado à proposta de incorporação.
4. Horizonte temporal	Um ano (52 semanas)	Adequado
5. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado à proposta de incorporação.



<b>6. Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos – custos de aquisição dos medicamentos comparadores	Inadequado. Os custos médicos diretos também deveriam incluir os custos relacionados a aplicação dos medicamentos no caso de injetáveis, por exemplo.
<b>7. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais.	Adequado.
<b>8. Pressupostos do modelo</b>	Para o cálculo da definição de dose do infliximabe, assumiu-se o peso médio de 67,5kg por paciente, resultando em 337,5mg/dose. Como os frascos são de 100mg, considerou-se a utilização de três frascos de 100mg, arredondando o número de frascos para baixo.	Inadequado. Para o cálculo da utilização de frascos, não seria correto arredondar o número para baixo, e sim para cima. Outra questão é a não justificativa para o cálculo de custo-minimização.
<b>9. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade univariada: variação do peso médio dos pacientes.	Adequado com ressalvas.

Os recursos considerados pelo demandante são aqueles relacionados ao custo de aquisição dos medicamentos comparadores, utilizando os preços de aquisição pelo Ministério da Saúde, obtidos pelo Painel de Preços ou Banco de Preços em Saúde. Para o vedolizumabe, o demandante utilizou o preço proposto pela empresa fabricante, constante no relatório de recomendação da Conitec para doença de *Crohn*. A Tabela 6 mostra a posologia e custo unitário utilizados dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para a ACM e a Tabela 7 o custo de tratamento.





TABELA 6. Posologia e custo unitário do tofacitinibe e seus comparadores

Medicamento	Posologia	Quantidade ano 1	Quantidade demais anos, por ano	Custo unitário
Adalimumabe 40 mg <sup>1</sup>	160mg na semana 0; 80 mg na semana 2 e posteriormente 40 mg a cada 2 semanas.	30	26	R\$477,34
Golimumabe 50 mg <sup>1</sup>	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 mg <sup>1</sup>	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6, e posteriormente, a cada 8 semanas	24	18	R\$812,97
Vedolizumabe 300 mg <sup>2</sup>	300 mg nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente 300 mg a cada 4 semanas	8	6	R\$4.754,11
Tofacitinibe 5 mg <sup>3</sup>	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

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

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

<sup>3</sup> Preço proposto para incorporação.

TABELA 7. Custo de tratamento por paciente.

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

Como resultado da ACM, o tofacitinibe mostrou um custo de tratamento menor que todos os comparadores, sendo a maior diferença de 67% no ano 1 em comparação ao Vedolizumabe e de 64% em comparação com o Golimumabe nos demais anos da manutenção. A menor diferença foi entre o adalimumabe, durante todo o tratamento. Os resultados mais detalhados encontram-se no Anexo 3.

A análise de sensibilidade apresentada variou o peso médio dos pacientes, com a justificativa de que o infliximabe apresenta regime posológico peso-dependente. A variação foi de 60 a 80kg, tendo o caso base de 67,5kg.

A alteração para 80kg gerou o aumento de um frasco de infliximabe, ou seja, seriam necessários quatro frascos. Nesse cenário, o custo anual de tratamento do infliximabe subiu



para R\$26.015,04 para o primeiro ano e R\$19.511,28 para os demais anos. A alteração para 60kg não gerou alteração no número de frascos.

### **7.1. Avaliação crítica da análise de custo-minimização**

Para a realização de ACM, o demandante considerou apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Consideramos que o mais adequado seria considerar, além destes custos, os de administração do medicamento para aqueles que tem a necessidade de aplicação em ambiente ambulatorial/hospitalar.

O peso médio por paciente foi utilizado por ser o infliximabe um medicamento que depende do peso para o cálculo da dosagem. O demandante considerou o valor de 67,5kg, porém não apresentou justificativa desse valor. Além disso, ao calcular a dose relativa ao peso médio o valor encontrado foi de 337,5mg, ou seja, 3,37 ampolas – o demandante considerou serem necessárias 3 ampolas, quando o mais adequado seria usar 4 ampolas no modelo.

Ainda em relação ao peso médio, o golimumabe possui dosagem dependente do peso do paciente com variação da dose, para aqueles com peso superior ou inferior a 80kg. Não há clareza se o parâmetro de peso médio de 67,5kg, portanto, abaixo dos 80 kg, utilizado para o infliximabe, foi utilizado no cálculo.

Em relação a análise de sensibilidade, entendeu-se que o parâmetro variado foi o peso médio dos pacientes. Porém, faltou uma justificativa para a utilização de uma variação de 60 a 80kg. Neste caso a variação de peso causaria alteração do número de ampolas e da dosagem do Golimumabe.

Um ponto que necessita especial atenção é a realização da ACM. Para poder fazer esse tipo de análise, além de demonstrarmos a existência de equivalência terapêutica entre os comparadores, é necessário a segurança de que os comparadores tenham sido empregados em grupos de pacientes homogêneos (ou seja, que apresentem algumas características sócio demográficas e comorbidades comparáveis) e com fatores de risco associados similares. Deste modo, antes de se poder empregar uma ACM é necessário que se tenha demonstrado com rigor científico que os tratamentos em análise produzem resultados de saúde equivalentes (HAYCOX, 2009).



Há importantes limitações nas metanálises de comparação indireta utilizadas para justificar a utilização da análise de custo-minimização. A seleção dos desfechos para a análise indireta foi baseada na metanálise dos estudos individuais de cada medicamento contra o placebo, assumindo que, uma vez que os estudos não apresentassem diferenças estatísticas, haveria equivalência em relação a um desfecho específico e, portanto, esse seria excluído da comparação indireta. Esta suposição foi considerada inadequada, sendo necessário que fossem empregados métodos mais adequadas para a seleção dos desfechos de eficácia, assim como deveriam ter incluído os desfechos de segurança.

Evidências adicionais, incluídas na análise crítica do parecer da empresa (Trigo-Vicente, 2018) demonstrou a existência de diferenças entre o tofacitinibe e os outros medicamentos biológicos analisados. O estudo concluiu que o infliximabe é a melhor opção terapêutica para RCU moderada a grave em pacientes biológicos-naive, nas terapias de indução da resposta e remissão. Além disso, o tofacitinibe apresentou 40,2% de maiores EA nas simulações, seguido do golimumabe e vedolizumabe.

Outro estudo que realizou comparação indireta, Bonovas (2018), mostrou que o infliximabe apresentou ser o melhor na maioria dos desfechos, enquanto os demais não apresentaram significância. A análise SUCRA, neste estudo, demonstrou diferentes probabilidades entre os medicamentos, para os diferentes desfechos analisados

Assim, considerou-se que não houve sustentação teórica para que se realize uma análise de custo-minimização. O modelo mais adequado seria de custo-efetividade.



## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar os recursos financeiros/orçamentários necessários caso o tofacitinibe seja incorporado para pacientes com RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA, 6-MP ou anti-TNF.

O custo de tratamento dos medicamentos biológicos e do tofacitinibe para o primeiro ano e para os anos subsequentes foram os mesmos utilizados na ACM. Para o cálculo da população elegível, o demandante realizou a estimativa epidemiológica, conforme demonstrado no quadro abaixo:

QUADRO 5. Variáveis utilizadas pelo demandante para o cálculo da população elegível.

<b>Número de pessoas adultas (≥18 anos) para 2019</b>	155.633.541	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<b>Prevalência de RCU</b>	26,20/100.000 habitantes	Lima et al., 2018 e Galhardi et al., 2018
<b>Gravidade da doença (DII)</b>	31,9% de casos moderados 26,7% de casos graves	Souza et al., 2008
<b>Pacientes com RCU que não respondem ao tratamento</b>	20 a 40% Média 30%	Park et al. em 2015
<b>Incidência de RCU (2020 a 2024)</b>	6,23/100.000 habitantes	Lima et al., 2018 e Galhardi et al., 2018

O demandante apresentou 3 cenários de impacto orçamentário – em todos, o tofacitinibe inicia com *market share* de 8% no primeiro ano, com aumento anual de 4%, chegando a 22% ao final de cinco anos.

No cenário 1, foram considerados os quatro biológicos, em proporções apresentadas no relatório de recomendação da Conitec.

TABELA 8. Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa – cenário 1.

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



Nesse cenário, a AIO incremental apresentada pelo demandante foi uma possível economia de R\$10.530.276,00 no primeiro ano e de R\$108.449.178, 00 ao final de cinco anos, conforme tabela abaixo.

**TABELA 9.** Análise de impacto orçamentário referente ao cenário 1.

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
<b>TOTAL (5 anos)</b>			<b>-R\$108.449.178</b>

O cenário 2 considerou a inclusão apenas do infliximabe e vedolizumabe, com valores de *market share* descritos no relatório preliminar da Conitec, conforme tabela 10.

**TABELA 10.** Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no 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%

Nesse cenário a economia, resultado da AIO, seria de R\$10.092.071 no primeiro ano e R\$ 95.627.119 ao final dos cinco anos (Tabela 11).

**TABELA 11.** Análise de impacto orçamentário referente ao cenário 2.

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
<b>TOTAL (5 anos)</b>			<b>-R\$95.627.119</b>

O terceiro e último cenário (cenário 3) apresenta as mesmas proporções entre os três medicamentos (infiximabe, vedolizumabe e tofacitinibe), trocando os valores entre infliximabe e vedolizumabe (Tabela 12).



**TABELA 12.** Participação de mercado dos medicamentos biológicos e tofacitinibe para tratamento da retocolite ulcerativa no 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%

O resultado da AIO incremental mostrou uma economia de R\$12.728.494,00 e R\$124.238.742 para o primeiro ano e ao final dos cinco anos, respectivamente, conforme Tabela 13.

**TABELA 13.** Análise de impacto orçamentário referente ao cenário 3.

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
<b>TOTAL (5 anos)</b>			<b>-R\$124.238.742</b>

Além dos três cenários descritos, o demandante também realizou AIO com a população proposta pela Conitec no seu relatório. Deste modo, outros três cenários foram calculados, seguindo as mesmas proporções de *market share* apresentadas anteriormente.

Sendo assim, os cenários apresentam economia de R\$3.671.681, R\$3.518.889 e R\$4.438.153 para o primeiro ano nos cenários 1, 2 e 3, respectivamente. Ao final de cinco anos, essa economia representaria R\$29.905.460, R\$26.434.868 e R\$34.313.234 para os cenários, respectivamente. Mais detalhes podem ser vistos no Anexo 4.

## **8.1. Avaliação crítica da análise de impacto orçamentário**

Em decorrência do relatório de recomendação nº 480 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019), foram considerados para essa análise apenas o cenário com o tofacitinibe em comparação com o infliximabe e vedolizumabe, biológicos recomendados para a incorporação ao SUS.

Um ponto a ser observado refere-se a terapia de indução e manutenção do tofacitinibe e dos biológicos. Com exceção do primeiro ano, é necessário que se considere a terapia de



indução para a população nova na coorte e a terapia de manutenção para aqueles do ano anterior. Aplicando apenas a terapia de manutenção em todos os anos, com exceção do ano 1, causaria uma subestimação subestimando.

Sobre o *market share*, o demandante apresentou dois cenários com o tofacitinibe, infliximabe e vedolizumabe: 1) tofacitinibe com 8% no primeiro ano e crescimento de 4% ao ano, infliximabe com 55,20% no primeiro ano e vedolizumabe com 36,80% ao ano; 2) tofacitinibe mantem os mesmos valores e inverte a proporção entre infliximabe e vedolizumabe. Isso também foi aplicado aos cenários em que a população estimada no relatório da Conitec foi considerada.

Tendo em vista que o tofacitinibe é um medicamento oral e os comparadores biológicos são injetáveis, uma análise de sensibilidade com a variação desse *market share* com crescimento é aconselhável, uma vez que a entrada do medicamento no mercado pode ser maior.

Em relação os custos de tratamentos, o valor empregado na análise foi aquele utilizado na ACM. Sendo assim, as limitações levantadas também se aplicam na AIO, como a não consideração de custos de administração dos medicamentos injetáveis.



## 9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do tofacitinibe por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>i</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>ii</sup>, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*<sup>iii</sup>, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>iv</sup>.

Foram encontradas as seguintes análises:

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

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

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

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

- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS):*

Ainda não há recomendação do tofacitinibe para retocolite ulcerativa na Austrália.

---

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

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

<sup>iii</sup> Disponível em <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

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





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

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



## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticoides, azatioprina, mecarptopurina ou anti-TNF. Utilizaram-se os termos “*ulcerative colitis*”; “*colitis ulcerosa*”; “*rectocolitis, ulcerative*”; “*ulcerative rectocolitides* e “*rectocolitis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Além dos medicamentos que restringiram a população de estudo deste relatório, não foram considerados os medicamentos infliximabe e vedolizumabe, pois estes foram incorporados no SUS recentemente.

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **onze** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticoides, azatioprina, mecarptopurina ou anti-TNF (Quadro 6).

**QUADRO 6.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticoides, azatioprina, mecarptopurina ou anti-TNF

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
Cobitolimode	Agonista de receptor TLR-9	Retal	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>ANVISA</b> Sem registro <b>EMA</b> Designação de droga órfã (2002) <b>FDA</b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)
Etrasimode	Agonista de S1P1	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA; EMA e FDA</b> Sem registro
Etrolizumabe	Antagonista de receptores	Intravenosa; Subcutânea	Fase 3 <sup>c</sup>	<b>ANVISA; EMA e FDA</b> Sem registro



	integrina alfa-4-beta 7 e alfa-E-beta-7			
Filgotinibe	Inibidor de JAK-1 tirosina quinase	Oral	Fase 3 <sup>c</sup>	<b>ANVISA e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2015)
Miriquizumabe	Antagonista de IL-23	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)
Ozanimode	Agonista de receptor S1P1 e S1P5	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2015)
Rizanzumabe	Antagonista de IL-23	Intravenosa; Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA; EMA e FDA</b> Sem registro
SHP-647	Inibidor de MADCAM	Intravenosa; Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)
Spesolimab	Inibidor de receptor interleucina 1-like tipo II	Intravenosa	Fase 2/3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA; EMA e FDA</b> Sem registro
TD-1473	Inibidor de JAK tirosina quinase	Oral	Fase 2/3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA; EMA e FDA</b> Sem registro
Ustekinumabe	Antagonista de IL-12 e IL-23	Intravenosa; Subcutânea	Fase 4 <sup>b</sup>	<b>ANVISA</b> Registrado <b>EMA</b> Registrado (2019) <b>FDA</b> Registrado (2019) Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)

**Fontes:** [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 25/11/2019.**

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; TRL-9 – receptor do tipo toll like (*Toll Like Receptor*)-9; S1P1 – receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; JAK-1 – Janus kinase 1; IL-23 – interleucina 23; S1P5 – receptor 1 de esfingosina-5-fosfato; MADCAM – molécula 1 de adesão celular de adressina de mucosa.

<sup>a</sup> Concluído;

<sup>b</sup> Recrutando;

<sup>c</sup> Ativo, não recrutando.

Ressalta-se que os medicamentos etrasimode e ozanimode estão sendo estudados para pacientes que ainda não fizeram uso de medicamento biológico.



## 11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A indicação proposta pelo demandante, de tofacitinibe para o tratamento de 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) é ampla e necessitaria de diversas comparações. No entanto, a análise da evidência clínica apresentada pela empresa e as evidências incluídas pela secretaria-executiva da Conitec, consideraram o tofacitinibe para a mesma etapa terapêutica dos biológicos, sendo este o objeto da análise.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe para a indicação em questão foi considerada de alta a moderada. Como o ensaio clínico realizado tem como comparador o placebo, foi necessário analisar as comparações indiretas entre as alternativas terapêuticas (tofacitinibe e biológicos).

Para os desfechos clínicos analisados (remissão clínica, resposta clínica, cura da mucosa), o tofacitinibe mostrou-se superior ao placebo. Como resultado das comparações indiretas, o tofacitinibe registrou a maior probabilidade, no tratamento de manutenção, de apresentar remissão clínica sustentada.

O demandante apresentou como avaliação econômica uma análise de custo-minimização (ACM). A análise sugeriu que o tofacitinibe teria um custo menor em relação aos biológicos de no mínimo 35% (em comparação ao infliximabe). As justificativas para utilização da ACM não foram consideradas suficientes, visto que a evidência atual aponta diferenças de eficácia e segurança entre o tofacitinibe e os demais medicamentos. Portanto, a análise de custo-efetividade seria o tipo de estudo mais adequado neste caso.

Em relação ao impacto orçamentário, a incorporação do tofacitinibe mostrou o potencial de levar a uma economia em qualquer um dos cenários desenhados. A economia encontrada varia de R\$10,1 milhões a R\$12,73 milhões no primeiro ano e R\$95,63 milhões a R\$124,24 milhões ao final de cinco anos.

Há questões relativas ao perfil de segurança do medicamento, que carece de dados de vida real, uma vez que a indicação para tratamento de RCU deu-se apenas em 2018.



## **12.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a Conitec, em sua 84ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do citrato de tofacitinibe para o tratamento de retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos.

O Plenário da Conitec discutiu sobre as incertezas na eficácia e segurança do medicamento, em comparação com os outros biológicos.

O tofacitinibe apresentou diferenças estatisticamente significativas para desfechos como remissão clínica e cura da mucosa, em relação ao placebo. Entre os estudos de comparação indireta avaliados, tratamentos com infliximabe e vedolizumabe apresentaram melhores resultados nos desfechos avaliados em relação a outros biológicos ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas.

Houve bastante discussão a respeito da presença de eventos adversos graves, como infecções, cânceres e eventos cardiovasculares; e da ausência de dados de segurança, de vida real, uma vez que o medicamento foi indicado para tratamento de RCU apenas em 2018.

Apesar da possibilidade de economia de recursos na análise do impacto orçamentário, a elaboração de análise de custo-minimização como avaliação econômica pareceu injustificada, frente aos estudos apresentados.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 13.REFERÊNCIAS

BONOVAS, S.; LYTRAS, T.; NIKOLOPOULOS, G.; et al. 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.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Tofacitinib (Xeljanz). 2019. Disponível em: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5>. Acessado em: 04/10/2019

COSNES, J.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SEKSIK, P.; et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1785–1794 (2011).

D'HAENS, G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132, 763–786 (2007).

first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:162-75.

GASPARINI, R. G.; SASSAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 11, 423 (2018).

HANAUER, S.; PANACCIONE, R.; DANESE, S.; et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:139-47.

HAYCOX, A. What is cost-minimization analysis. In: RENEE, J.G.A. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice*. 2009. Estados Unidos da América: Taylor and Francis Group. p. 83-95.

MATSUOKA, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 53, 305–353 (2018).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS no 861, de 04 de novembro de 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório nº 480 – Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para o tratamento de retocolite ulcerativa moderada a grave. 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE. Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>. Acessado em: 04/10/2019.

ORDÁS, I.; ECKMANN, L.; TALAMINI, M.; et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 380, 1606–1619 (2012).

PANÉS, J.; VERMEIRE, S.; LINDSAY, J.O.; 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.

PEPPERCORN, M.A.; KANE, S. V. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. *UpToDate*. 2019.



SANDBORN, W.; SU, C.; SANDS, B.; et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723-36.

SANDBORN, W.J.; PANÉS, J.; D'HAENS, G.R.; 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.

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M. S.; VERMEIRE, S.; et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55, 749–753 (2006).

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M.S.; VERMEIRE, S.; et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749-53.

SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM. SMC. Tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz). 2019. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-for-website.pdf>. Acessado em: 04/10/2019

SILVERBERG, M.S.; SATSANGI, J.; AHMAD, T.; et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A

SINGH, S.; FUMERY, M.; SANDBORN, W.J.; et al. Systematic review with network metaanalysis:

TRIGO-VICENTE, C.; GIMENO-BALLESTER, V.; GARCÍA-LÓPEZ, S.; et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018 Dec;40(6):1411-1419



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

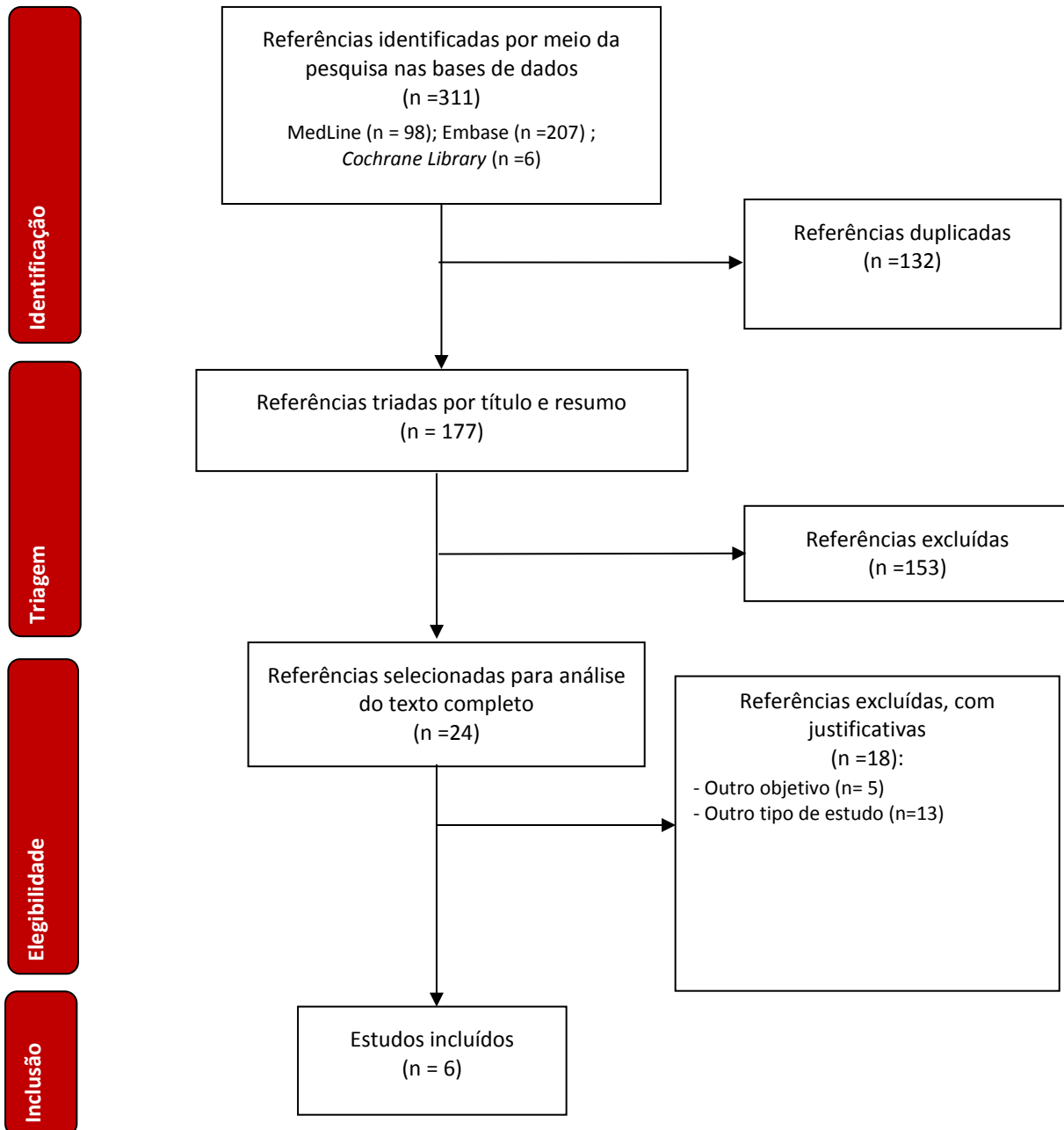
QUADRO 7. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados

Base	Estratégia de busca	Resultados
MedLine	(((((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR Ulcerative Colitis) OR Colitis Gravis) OR Idiopathic Proctocolitis) OR Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type)) AND (((("tofacitinib" [Supplementary Concept]) OR tofacitinib citrate) OR Xeljanz)) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) NOT (animals NOT humans)	89
	(((((("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR Ulcerative Colitis) OR Colitis Gravis) OR Idiopathic Proctocolitis) OR Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type)) AND (((("tofacitinib" [Supplementary Concept]) OR tofacitinib citrate) OR Xeljanz)) AND systematic [sb] NOT (animals NOT humans)	9
Embase	('ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis ulcerativa' OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerosa chronica') AND ('tofacitinib'/exp OR 'tofacitinib' OR 'tofacitinib citrate' OR 'xeljanz' OR 'xeljanz xr') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')	156
	('ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis ulcerativa' OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerosa chronica') AND ('tofacitinib'/exp OR 'tofacitinib' OR 'tofacitinib citrate' OR 'xeljanz' OR 'xeljanz xr') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analyses' OR 'network meta-analysis' OR 'network metaanalyses' OR 'network metaanalysis')	51
Cochrane Library	"ulcerative colitis" AND tofacitinib	6





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





### Apêndice 3. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

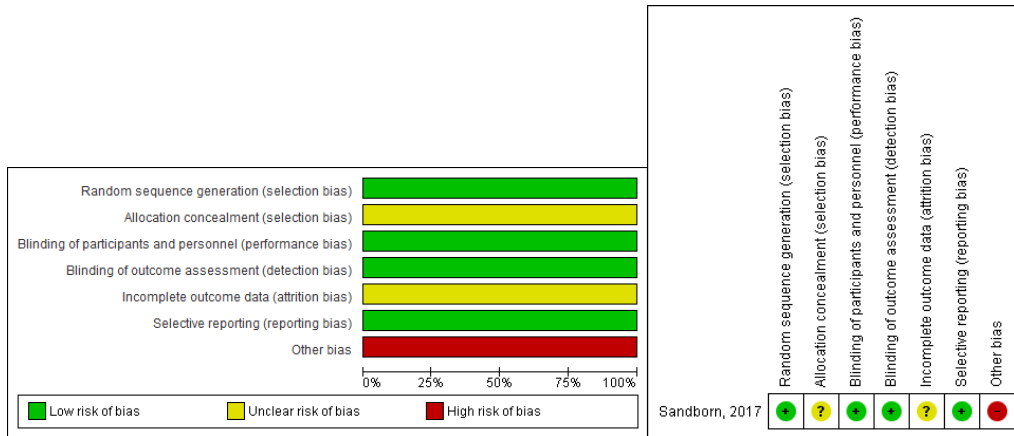


FIGURA 1. Gráficos da avaliação do risco de viés (RoB) de ensaios clínicos randomizados.



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

TABELA 14. Detalhes da busca nas bases de dados.

<p><b>PUBMED</b></p> <p>▪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] OF volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))</p> <p>Resultados: 36 títulos.</p>
<p><b>LILACS</b></p> <p>▪BUSCA SIMPLES ("Colitis, Ulcerative " OR "Colitis Ulcerosa " OR "Colite Ulcerativa") AND ("tofacitinib" OR "Xeljanz")</p> <p>Resultado: 0 títulos.</p>
<p><b>CRD</b></p> <p>▪BUSCA SIMPLES (Colitis, Ulcerative) AND (tofacitinib OR Xeljanz)</p> <p>Resultados: 0 títulos.</p>
<p><b>COCHRANE</b></p> <p>▪BUSCA SIMPLES (Colitis, Ulcerative) AND (tofacitinib OR Xeljanz)</p> <p>Resultados: 6 títulos (revisão completa).</p>

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



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

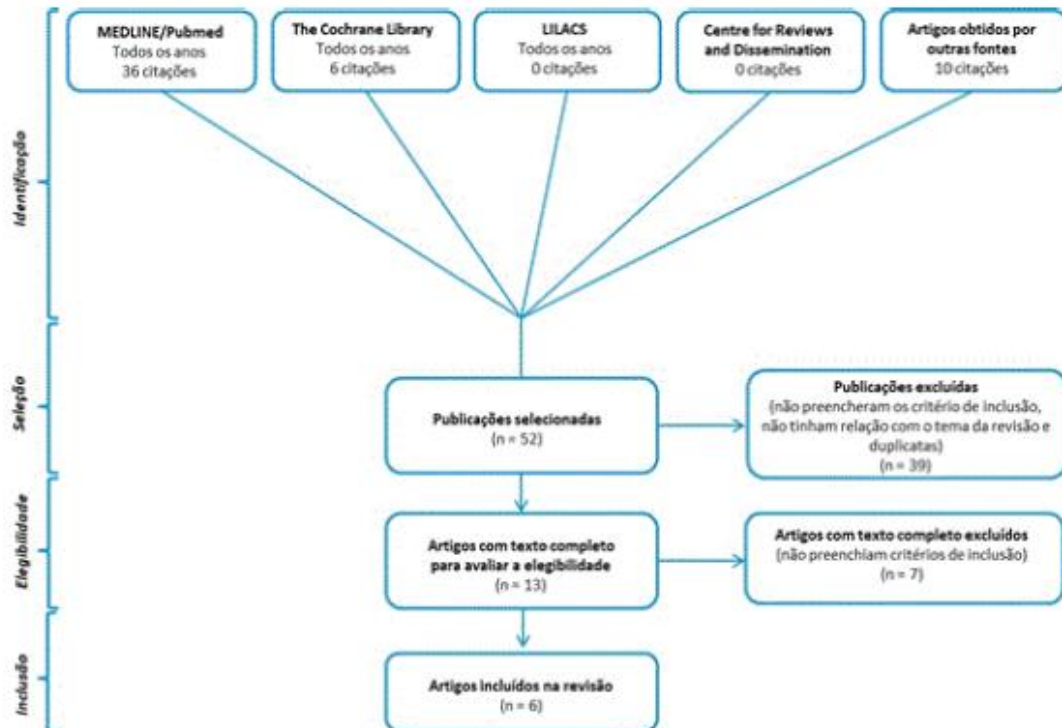


FIGURA 2. Fluxograma de seleção dos estudos referente a busca realizada em 2014



### Anexo 3 – Resultados da Análise de custo-minimização

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%



## Anexo 4 – Resultados adicionais da análise de impacto orçamentário

**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
<b>Total (5 anos)</b>			<b>-R\$29.905.460</b>

**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
<b>Total (5 anos)</b>			<b>-R\$26.434.868</b>

**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
<b>Total (5 anos)</b>			<b>-R\$34.313.234</b>

